

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİK NÖRAL DEVRELERDE SENKRONİZASYON DURUMLARININ
İNCELENMESİ

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SALİH ÇİLLİ

AĞUSTOS 2019

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİK NÖRAL DEVRELERDE SENKRONİZASYON DURUMLARININ
İNCELENMESİ

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Salih ÇİLLİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA

ZONGULDAK
Ağustos 2019

KABUL:

Salih ÇİLLİ tarafından hazırlanan “Biyolojik Nöral Devrelerde Senkronizasyon Durumlarının İncelenmesi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 01/08/2019


Danışman: Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü



Üye : Prof. Dr. Kemal POLAT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hakan KAYA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım./..../2019



Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”


Salih ÇİLLİ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BİYOLOJİK NÖRAL DEVRELERDE SENKRONİZASYON DURUMLARININ İNCELENMESİ

Salih ÇİLLİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA

Ağustos 2019, 71 sayfa

Sinir sistemi, omurgalı veya omurgasız hayvanlar gibi gelişmiş canlılarda yaşamsal fonksiyonları kontrol eden organize bir yapıdır. Canlılardaki hayati fonksiyonlar birbirine farklı topolojilerle bağlı nöron toplulukları arasındaki elektriksel aktivite değişimleri yoluyla gerçekleşir. Bu aktiviteler üzerinden gerçekleşen nöronal iletişim, osilatör davranış sergileyen farklı frekanslardaki beyin ritimlerinin monitörize edilebildiği bölgesel alan potansiyelleri veya EEG kayıtlarından da izlenebilir. Sinir sisteminde büyük öneme sahip olan bu ritmik dalgaların ortaya çıkmasının altında nöronal aktivitede meydana gelen senkronizasyon yatmaktadır. Karmaşık bir sistem yapısı olan sinir sistemi yine karmaşık mekanizmalara bağlı olarak çalışan sinir hücrelerinden ve birbirleri arasındaki iletim hatları şeklindeki sinapslardan meydana gelir. Sistemsel senkronizasyonun tam olarak anlaşılabilmesi için en küçük nörodevreden başlayarak nöron ağlarının biyofiziksel gerçekliğe sahip parametreler üzerinden tam analizinin yapılması gereklidir ve bu çalışmada en başta gelen araştırma konusudur.

ÖZET (devam ediyor)

Bu çalışmada nöronal aktiviteyi oluşturan hücrenin içsel mekanizmalarında ve hücreler arası iletişimde olabilecek biyolojik manada makul değişimlerin, iki sinir hücresinin farklı tipte sinaptik birleşiminden oluşan nöron çiftinde senkronizasyona etkileri araştırılmıştır. Yapılan simülasyonlarda deterministik ve stokastik Hodgkin-Huxley (H-H) denklemleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, nöronların senkronize olabilmeleri için uyarılabilirlik durumlarının, sinaptik ve iyonik iletkenlik seviyesinin hayati öneme sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca iyon kanallarının stokastik doğasından kaynaklanan gürültünün, senkronizasyonun elde edilebilmesi için yardımcı bir biyolojik bileşen olduğu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Senkronizasyon, Kanal gürültüsü, İyon kanalları

Bilim Kodu: 609.01.04

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

INVESTIGATION OF SYNCHRONIZATION IN BIOLOGICAL NEURAL CIRCUITS

Salih ÇİLLİ

**Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Electrical Electronics Engineering**

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Muhammet UZUNTARLA

August 2019, 71 pages

The nervous system is an organized structure in which vital functions are controlled in advanced organisms such as vertebrates or invertebrates. The vital functions of living organisms take place through electrical activities between neuronal communities connected by different topologies. Neuronal communication through these activities can also be monitored from local field potentials or EEG recordings, where brain rhythms at different frequencies exhibiting oscillatory behavior can be monitored. The synchronization of neuronal activity underlies the emergence of these rhythmic oscillations, which are of great importance in the nervous system. Nervous system, which has a complex system structure, consists of nerve cells and synapses in the form of transmission lines between each cell. In order to fully understand the system synchronization, starting from the smallest neural circuit, the complete analysis of neural networks over biophysically plausible parameters is essential and the main research topic.

ABSTRACT (continued)

In this study, the synchronization conditions of the neuron pairs which consist of different types of synaptic connections of two nerve cells were investigated in terms of biologically reasonable changes in the intrinsic cell mechanisms and the communication between cells that make up the neuronal activity. In the simulations, deterministic and stochastic Hodgkin-Huxley (H-H) equations were used. The results showed that excitability states, levels of the synaptic and ionic conductivity are vital for the neurons to be synchronized. It has also shown that channel noise in neurons which have a stochastic nature is a realistic and auxiliary biological component to achieve synchronization.

Keywords: Synchronization, Channel noise, Ion Channels

Science Code: 609.01.04

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma esnasında benden ilgi, öneri, yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA'ya, her türlü konuda bana destek veren ArŐ. Gör. Ali ALIM'a ve bana verdikleri sonsuz desteklerinden dolayı sevgili eŐim, oğlum ve aileme teŐekkürü bir borç bilirim.





İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 NÖRON FİZYOLOJİSİ	6
2.2.1 Nöron Yapısı.....	6
2.1.2 Akson	7
2.1.3 Hücre Membranı ve Özellikleri	8
2.1.4 Sinapslar.....	9
2.1.5 Membran Dinlenme Potansiyeli	12
2.1.6 Aksiyon Potansiyeli	12
2.1.7 Gürültü	14
BÖLÜM 3 NÖRON MODELİ VE METOTLAR.....	17
3.1 NÖRON MODELİ	17
3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli.....	17
3.1.2 Stokastik Hodgkin-Huxley Nöron Modeli.....	21
3.1.3 Sinaptik Akımın Modellenmesi	23

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

3.1.4 Senkronizasyonun Ölçülmesi	24
BÖLÜM 4 ELEKRİKSEL SİNAPSLARLA BAĞLI NÖRONLARIN SENKRONİZASYONU	27
4.1 NÖRONLARIN UYARILABİLİRLİĞİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ	28
4.2 BAŞLANGIÇ KOŞULLARININ SENKRONİZASYONA ETKİSİ	30
4.3 İYON KANAL İLETKENLİKLERİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ.....	32
4.3.1 Na + İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi	32
4.3.2 K+ İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi	35
4.3.3 Sızıntı İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi	39
4.4 İYON KANAL GÜRÜLTÜSÜ ETKİSİ ALTINDA SENKRONİZASYON	42
BÖLÜM 5 KİMYASAL SİNAPSLARLA BAĞLI NÖRONLARIN SENKRONİZASYONU	45
5.1 NÖRONLARIN UYARILABİLİRLİĞİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ	46
5.2 BAŞLANGIÇ KOŞULLARININ SENKRONİZASYONA ETKİSİ	49
5.3 İYON KANAL İLETKENLİKLERİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ.....	50
5.3.1 Na+ İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi.....	50
5.3.2 K+ İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi	54
5.3.3 Sızıntı İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi	58
5.4 İYON KANAL GÜRÜLTÜSÜ ETKİSİ ALTINDA SENKRONİZASYON	61
BÖLÜM 6 TARTIŞMA	63
KAYNAKLAR.....	65
ÖZGEÇMİŞ	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Nöronun temel yapısı.....	6
Şekil 2.2 Akson yapılarının gösterimi	7
Şekil 2.3 Hücre membranının seçici geçirgen yapısı.....	8
Şekil 2.4 Membran dinlenme potansiyeli	9
Şekil 2.5 Sinaps bağlantı şekilleri	10
Şekil 2.6 Elektriksel sinapsların (gap junctions) şematik görünümü.....	11
Şekil 2.7 Kimyasal sinapsların temel yapısı. Aksiyon potansiyelinin sinaps uçlarına gelmesiyle Kalsiyum kanallarının açılması	12
Şekil 2.8 Aksiyon Potansiyeli oluşumunda ortaya çıkan fazların gösterimi	14
Şekil 3.1 H-H modeli membran elektriksel eşdeğer devresi.....	17
Şekil 4.1 N1 ve N2 şeklinde etiketlenen nöron çiftinden oluşan nörodevrede çift yönlü iletim yeteneğine sahip elektriksel sinaps bağlantısının şematik gösterimi ve senkronizasyonu araştırılan nöronal aktiviteyi temsil eden iki nörona ait örnek membran potansiyellerinin çizimi.	27
Şekil 4.2 Başlangıç koşulları aynı elektriksel sinapslarla bağlı olan N1-N2 nöron çiftinde sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarının senkronizasyona etkisi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi ($I1$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I2 = 6.2$, (B) $I2 = 6.3$, ve (C) $I2 = I1$	29
Şekil 4.3 Başlangıç koşulları rastgele olan nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarında senkronizasyonun değişimi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi ($I1$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I2 = 6.2$, (B) $I2 = 6.3$, ve (C) $I2 = I1$	30
Şekil 4.4 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GNa 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği ($GNa2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.8$, $I2 = 6.2$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I1 = 6.8$, $I2 = 6.3$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$	32
Şekil 4.5 Aynı uyarılabilirliklere sahip N1-N2 nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak GNa 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği ($GNa2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.3$, $I2 = 6.3$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I1 = 6.8$, $I2 = 6.8$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$	34

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
Şekil 4.6 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GK 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği ($GK2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I1 = 6.8, I2 = 6.2$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I1 = 6.8, I2 = 6.3$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$	36
Şekil 4.7 Aynı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GK 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği ($GK2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I1 = 6.3, I2 = 6.3$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I1 = 6.8, I2 = 6.8$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$	38
Şekil 4.8 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GL 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait $GL2$ parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.8, I2 = 6.2$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I1 = 6.8, I2 = 6.3$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$	39
Şekil 4.9 Aynı uyarılabilirlik durumuna sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GL 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait $GL2$ parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.3, I2 = 6.3$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I1 = 6.8, I2 = 6.8$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$	41
Şekil 4.10 Elektriksel sinapslarla bağlı nöronal sistemde farklı uyarılabilirlik durumlarında iyon kanal gürültüsünün senkronizasyona etkisi. Diğer sistem parametreleri (A) $I2 = 6.2$, (B) $I2 = 6.3$, (C) $I2 = I1$, ve $ge = 0.01$	43
Şekil 5.1 N1 ve N2 etiketleriyle gösterilen nöron çiftinde kimyasal sinaps bağlantısının şematik gösterimi ve iki nörona ait nöronal aktiviteyi temsil eden örnek membran potansiyellerinin çizimi.	46
Şekil 5.2 Başlangıç koşulları aynı olan kimyasal sinapslarla bağlı nöron çiftinde sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarının senkronizasyona etkisi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi ($I1$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I2 = 6.2$, (B) $I2 = 6.3$, ve (C) $I2 = I1$	47
Şekil 5.3 Başlangıç koşulları rastgele olan nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarının senkronizasyona etkisi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi ($I1$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I2 = 6.2$, (B) $I2 = 6.3$, ve (C) $I2 = I1$	49
Şekil 5.4 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GNa 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği ($GNa2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.8, I2 = 6.2$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I1 = 6.8, I2 = 6.3$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$	51

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No

Sayfa

- Şekil 5.5 Aynı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak GNa 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği ($GNa2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.3, I2 = 6.3$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I1 = 6.8, I2 = 6.8$, sırasıyla $GNa1 = 115, 120, 130$ 53
- Şekil 5.6 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GK 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği ($GK2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I1 = 6.8, I2 = 6.2$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I1 = 6.8, I2 = 6.3$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$ 55
- Şekil 5.7 Aynı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GK 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği ($GK2$) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I1 = 6.3, I2 = 6.3$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I1 = 6.8, I2 = 6.8$, sırasıyla $GK1 = 30, 32, 34, 36$ 57
- Şekil 5.8 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GL 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait $GL2$ parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.8, I2 = 6.2$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I1 = 6.8, I2 = 6.3$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$ 59
- Şekil 5.9 Aynı uyarılabilirlik durumuna sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak GL 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait $GL2$ parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I1 = 6.3, I2 = 6.3$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I1 = 6.8, I2 = 6.8$, sırasıyla $GL1 = 0.15, 0.20, 0.30$ 60
- Şekil 5.10 Kimyasal sinapslarla bağlı nöronal sistemde farklı uyarılabilirlik durumlarında iyon kanal gürültüsünün senkronizasyona etkisi. Diğer sistem parametreleri (A) $I2 = 6.2$, (B) $I2 = 6.3$, (C) $I2 = I1$, ve $ge = 0.01$ 61



ÇİZELGELER DİZİNİ

No

Sayfa

Çizelge 3.1 Hodgkin-Huxley Modeli parametre değerleri..... 20





SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

τ_m	: Hücre membran zaman sabiti
C_m	: Membran kapasitansı
V_m	: Membran Potansiyeli
S	: Membran alanı
I_m	: Membran akımı
I_{Na}	: Sodyum akımı
I_K	: Potasyum akımı
I_{Na}	: Sodyum akımı
I_L	: Kaçak akımlar
V_{Na}	: Sodyum iyonları denge potansiyeli
V_K	: Potasyum iyonları denge potansiyeli
V_L	: Kaçak iyonlara ait denge potansiyeli
m	: Sodyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
h	: Sodyum iyon kanal kapıları inaktivasyon değişkeni
n	: Potasyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
I	: Nörona enjekte edilen akım
N_{Na}	: Toplam sodyum kanallarının sayısı
N_K	: Toplam potasyum kanallarının sayısı
I_{syn}	: Sinaptik akım
E_{syn}	: Sinaptik dinlenme potansiyeli
τ_{syn}	: Sinaptik girdilerin yükselme zamanı

KISALTMALAR

H-H : Hodgkin-Huxley



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Karmaşık bir yapıya sahip olan sinir sistemi, milyarlarca sinir hücresi (nöron) ve bunların birbirleriyle oluşturduğu bağlantılardan meydana gelir (Hille 1992, Nunez 1981). Bu sistem canlının iç ve dış ortam arasındaki uyumundan sorumludur. Konuşma, düşünme, tatma, yürüme gibi her canlının yaptığı davranışların tamamı sinir sistemi üzerinden gerçekleşmektedir (Perkel and Bullock 1968). Bilginin işlenmesi, gerekli yerlere iletilmesi ve depolanması gibi görevleri yerine getiren sinir sisteminin ileri derecedeki kompleks yapısı halen tam olarak çözülememiştir (Perkel 1968).

Bu kompleks sistemin özelliklerinin ve işleyişinin anlaşılabilmesi için günümüzde Sinirbilim alanında birçok araştırma yapılmaktadır (Paninski 2018, Yeung 2017). Hatta son dönemde bu araştırma alanı diğer alt alanlarda özelleşmiştir. Gelişimsel Sinirbilim (Rao 2006), Bilişsel Sinirbilim (Gazzaniga 2013), Moleküler ve Hücrel Sinirbilim (Byrne 2014), Nörogenetik (Benuskova et al. 2006), Davranışsal Sinirbilim (Berridge 2004), Klinik Sinirbilim (Rosenzweig 2002) ve Sensöryal Sinirbilim (Cameron 2001) bu özelleşmeye örnek verilebilecek alt araştırma alanlarından bazılarıdır. Sözü edilen bu alanlarda gerçekleştirilen araştırmalarda kullanılan araç ve yöntemler de çeşitlilik göstermektedir. Tek bir hücre seviyesinde gerçekleşen Gerilim/Akım Kenetleme tekniklerini içeren elektrofizyolojik yöntemlerden (Spruston 1992, Deerasooriya 2019, Sands 2019), ileri seviye elektriksel kayıt ve manyetik görüntüleme yöntemlerine varan tekniklerle sinir sisteminde gerçekleşen kimyasal ve elektriksel olaylar mikro ve makro ölçekte gözlemlenebilmektedir (Angioletti 2019, Zheng 2019, Zhu 2019).

Deneyel araştırmaların yanında, bilgisayar teknolojilerinin gelişmesi ile teorik araştırmalar da son 30 yılda oldukça yaygın hale gelmiştir. Nöral Modelleme, Beyin Teorisi ve Hesaplamalı Sinirbilim gibi farklı isimlerle anılan bu teorik çalışmaların amacı beynin işleyişini ve mental hastalıkların altında yatan biyofiziksel mekanizmaların aydınlatılması olarak özetlenebilir

(Mäki 2019). Öte yandan, Matematik, Fizik ve Mühendislik prensiplerini kullanan hesaplamalı sinirbilim araştırmaları ekonomik anlamda oldukça pahalı ve zaman açısından da oldukça kısıtlı sürelerin söz konusu olduğu deneysel araştırmalara da öngörü sunmaktadır (Formento 2018). Diğer bir ifadeyle, tek bir sinir hücresinin veya daha büyük sinir ağlarının modellenmesi yapılarak günümüzde bile tedavisi olmayan bazı hastalıkların sebeplerinin bulunması ve tedavisi konularında gerekli çalışmaların yapılabilmesi adına uygun ortam oluşturularak kaynak ve zaman tasarrufu sağlanabilmektedir (Müller 2018).

Sinir sisteminin en temel elamanı olan nöronlar buldukları ortam ve dış dünya ile sürekli olarak iletişim halindedirler. Bu iletişimde çeşitli kimyasal değişimler sonucu ortaya çıkan ve “aksiyon potansiyeli” veya “spayk” olarak adlandırılan kısa süreli - ani elektriksel potansiyel değişimlerini kullanmaktadırlar (Stuart 1997). Milyarlarca nöron ve sinaptik bağlantının bulunduğu sistemde spayklar aracılığı ile yapılan bu iletişim aynı zamanda oldukça gürültülü bir ortamda gerçekleşmektedir (Faisal 2008). Sistemdeki gürültünün varlığını örnekleyen en belirgin deneysel gözlem nöronların oldukça tutarsız ve düzensiz yapıdaki spayk ateşleme paternleridir (Gerstner 1993). Vücut sıcaklığı, hücre membranının moleküler yapısı, sinaps dinamikleri, iyon kanalları ve etkileşim halinde oldukları karmaşık ağ yapısı sözü edilen nöronal gürültüyü oluşturan ana unsurlardır.

Sinir sisteminde bu gürültü kaynaklarının varlığına rağmen nöronların senkronize olabilmek yeteneklerine sahip oldukları da birçok deneysel gözlem ile tespit edilmiştir. Öğrenme, algılama, dikkat ve hafıza gibi çeşitli bilişsel olayların gerçekleştiği beyin bölgelerinden elde edilen kayıtlar göstermektedir ki nöron popölasyonları bu bilişsel olayları gerçekleştirirken senkronizasyona ihtiyaç duymaktadır (Jensen 2007). “Beyin ritimleri” olarak bilinen Delta (0.5-3Hz), Teta (3-8 Hz), Alfa (8-13 Hz), Beta (12-33 Hz) ve Gama (30-90 Hz) dalgalarının da oluşum temelinde senkronizasyon olgusu yatmaktadır (MacKay 1997). Ancak nöral senkronizasyon her zaman istenen bir durum olarak araştırmacıların karşısına çıkmamıştır. Çeşitli mental hastalıkların patafizyolojilerinde gözlemlenen senkronizasyonun engellenebildiği takdirde hastalıklara ait semptomların ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (Uhlhaas 2006). Örneğin Parkinson hastalığı ile ilgili araştırmalarda, normal ve hastalıklı durumdaki beynin Basal Ganglia olarak bilinen bölgesindeki elektriksel aktivite karşılaştırması yapıldığında, hastalıklı bireylerde görülen en önemli farkın bu bölgedeki senkronizasyon olduğu bilinmektedir. İlaç kullanımı (Levodopa) veya Derin Beyin Stimölasyonu (DBS) gibi cerrahi yöntemlerle bu senkronizasyon bozulduğunda Parkinson semptomları

giderilebilmektedir (Hammond 2007). Yine benzer şekilde Epilepsi nöbetleri esnasında oluşan çok yüksek derecedeki senkronizasyon da bu olgunun ortaya çıkmasının istenmediği durumlara örnek verilebilir (Schaller 2003).

Yukarıda sözü edilen örneklerden anlaşılacağı üzere nöronal senkronizasyon bazen sinir sisteminde gerçekleşen olayları kolaylaştırıcı bazen de engelleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle, senkronizasyonu ortaya çıkaran nörobiyolojik faktörlerin belirlenmesi, senkronizasyon vasıtasıyla gerçekleşen diğer başka fonksiyonların keşfi ve senkronizasyonun kontrolü oldukça önem arz etmekte olup son yıllarda bu alanda geniş çaplı araştırmalar hem teorik hem de deneysel olarak yapılmaktadır.

Bu çalışmada, nöronal senkronizasyon en temel düzeyde ele alınarak, iki nöronun elektriksel aktivitelerinin senkronize olma şartları farklı nörofizyolojik koşullar altında araştırılmıştır. Bu amaçla, nöronların haberleşmede kullandıkları elektriksel ve kimyasal sinapslarla bağlı olma durumları ayrı ayrı ele alınarak;

- Nöronların farklı uyarılabilirlik seviyelerine sahip olmalarının,
- Hücre membranları iyonik iletkenliklerinin,
- İyon kanal gürültüsünün

iki nöronun senkronize olabilmesine etkileri sistematik bir biçimde araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında, Bölüm 2’de nöronun fizyolojik yapısı ana hatlarıyla ele alınarak nöronla ilgili genel bilgiler verilmiştir. Bölüm 3’te ise çalışmada kullanılan nöron modeli matematiksel denklemler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bölüm 4 ve Bölüm 5’te sırasıyla elektriksel ve kimyasal sinapslarla yapılan simülasyonlar ve sonuçları verilmiştir. Bölüm 6’da ise elde edilen bulgularla ilgili değerlendirme yapılmıştır.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

Sinir sistemi ile canlılar çevrelerinde gerçekleşen olaylarla ilgili bilgi sahibi olabilmekte, bu bilgilerin işlenmesinden sonra tepki ya da öğrenme gerçekleştirebilmektedir. Bu sistemi oluşturan en temel birim ise nöronlardır. Nöronlar kendilerine gelen sinirsel bilginin diğer nöronlara iletimini, kimyasal ya da elektriksel aktiviteler şeklinde gerçekleştirmektedirler (Johnston 1997). Bu aktivitelerin oluşumu ve etkilerini tanımlamak için nöron fizyolojisini derinlemesine anlamak gerekir.

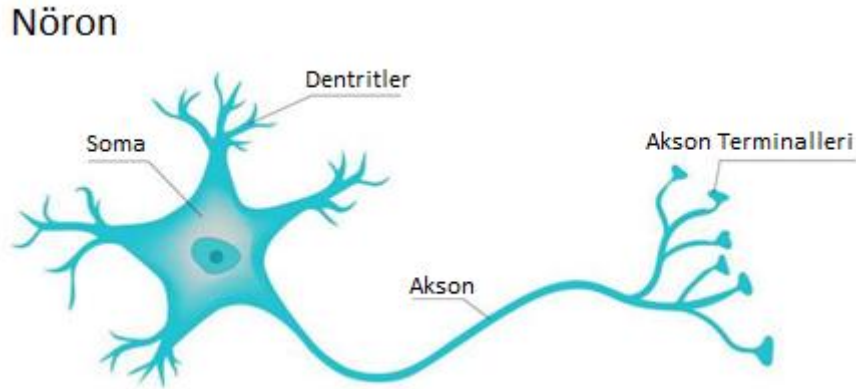
Sinir sistemi milyonlarca nöronun fonksiyonel anlamda gruplaşmasından meydana gelen canlı bir dinamik sistemdir. Nöron birbirlerine sinaps yapılarıyla bağlıdır, birbirleriyle haberleşmeleri sinaptik fonksiyonlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Sinapslar elektriksel ve kimyasal sinaps olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sinir sisteminde nöronların birbirleriyle olan bağlantıları çok kompleks bir yapı oluşturmaktadır. Örneğin, beynin bazı bölümlerinde ileri yönlü bağlantı topolojisi bulunurken başka bölgelerde ise hiyerarşik bağlantı topolojisini görmek mümkündür. Bu karmaşık topolojilerdeki birtakım nöronlar hemen yanındaki nöronlarla komşuluğu bulunurken, bazı nöronlar ise metrelerce uzaklıktaki nöronlarla bağlantı kurabilmektedir. Böyle bir ağ yapısına sahip sinir sisteminde nöronal haberleşme mekanizmalarını tam olarak anlayabilmek için nöronlar arasındaki sinapsların morfolojisini ve aynı zamanda elektrofizyolojik fonksiyonlarını açığa kavuşturmak gerekir.

Bu bölümde, yukarıda verilen bilgiler ışığında, öncelikli olarak nöron fizyolojisi ele alınacak olup, genel anlamda bir nöronun kısımları, elektriksel aktiviteleri, sinaptik yapılar ve fonksiyonları hakkında temel bilgiler verilecektir.

2.1 NÖRON FİZYOLOJİSİ

Nöronlar, merkezi sinir sistemi ve çevresel sinir sistemi arasında transfer edilen ve işlenen bilginin kas gibi vücudun diğer birimlerine iletilmesini sağlar. Bu görevleri, prensip olarak, spayk ismi verilen aksiyon potansiyelleri vasıtasıyla gerçekleştirirler. Hücre sıvısı ve stoplazmada bulunan farklı molekül ve iyonların mevcudiyetine ve taşınımına bağlı olarak nöronlarda potansiyel değişimleri meydana gelir. Bu değişim süreklidir ve dendritlerden somaya, daha sonra aksona akar. Bununla birlikte duyu merkezlerinde bulunan özel (duyusal) nöronlarda, çevresel uyarıcılar (ışık, tat, sıcaklık ve ağrı gibi), aksondan somaya doğru akan spayk üreten iyon kanallarını aktive eder. Her iki durum da göz önüne alındığında, nöronlar bilgi taşıyan sinyalleri aksonları boyunca aksiyon potansiyelleri şeklinde yayarlar; bu da nöronal iletişimi, yani nöronların dokularla, komşu nöronlarla ya da hücrelerle nasıl iletişim kurduğunu gösterir.

Nöronlar büyüklük, şekil ve moleküler yapı yönünden aynı olmasalar bile, temel oluşum yapıları açısından benzerdirler (Cajal 1995). Nöronlar gerçekleştirdikleri görev ve buldukları yere göre de farklı şekil ve uzunluğa sahip olmaktadır. Çevresel sinir sistemi nöronları iki metreye kadar ulaşabilirken, merkezi sinir sisteminde bulunan nöronlar mikrometre seviyelerindedirler (Johnston 1995).



Şekil 2.1 Nöronun temel yapısı (URL-1).

2.2.1 Nöron Yapısı

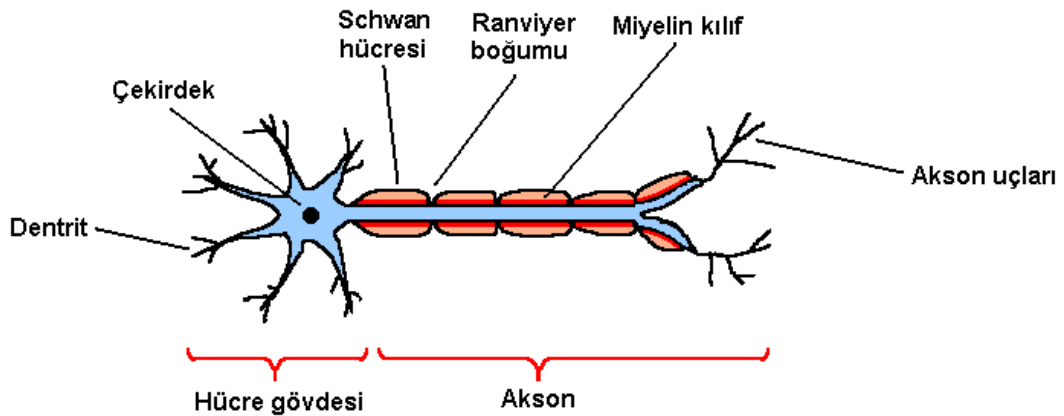
Sinir dokusunun ana yapı taşı olarak adlandırabileceğimiz nöronların en önemli özellikleri uzantılı hücreler olmalarıdır. Sayıları, büyüklükleri, şekilleri buldukları ortama göre farklılık

gösterir. İletim hattı gibi çalışan nöronlar Şekil 2.1' de gösterildiği gibi üç ana yapıdan oluşmaktadır. Hücre çekirdeği, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi hücresel yapıları içerisinde bulunduran soma, duyu hücrelerinden veya diğer nöronlardan gelen uyarıları alarak hücre gövdesine ileten dentritler, gövdeden gelen uyarıtıyı taşıyan ince, uzun ve dallanma yapmayan tek uzantı aksondan oluşur (Dekker 1977). Diğer hücre ve dokulara bağlantıyı sağlayan akson ise akson uçlarına dallanır.

2.1.2 Akson

Temel görevi nörona gelen sinyalleri diğer nöronlara iletmek olan akson uzun ve dallanma yapmayan bir yapıdadır. Aksiyon potansiyelinin gerçekleştiği ve hücre gövdesine en yakın kısım akson tepeciği olarak adlandırılır. Aksiyon potansiyeli olarak ifade edilen elektriksel sinyaller akson aracılığı ile çok uzak mesafelere iletilebilmektedir. Aksonun boyu yaklaşık 1 metreye kadar çıkabilmekte ve çapı 0.2-20 μm aralığında değişebilmektedir (Guyton 1986).

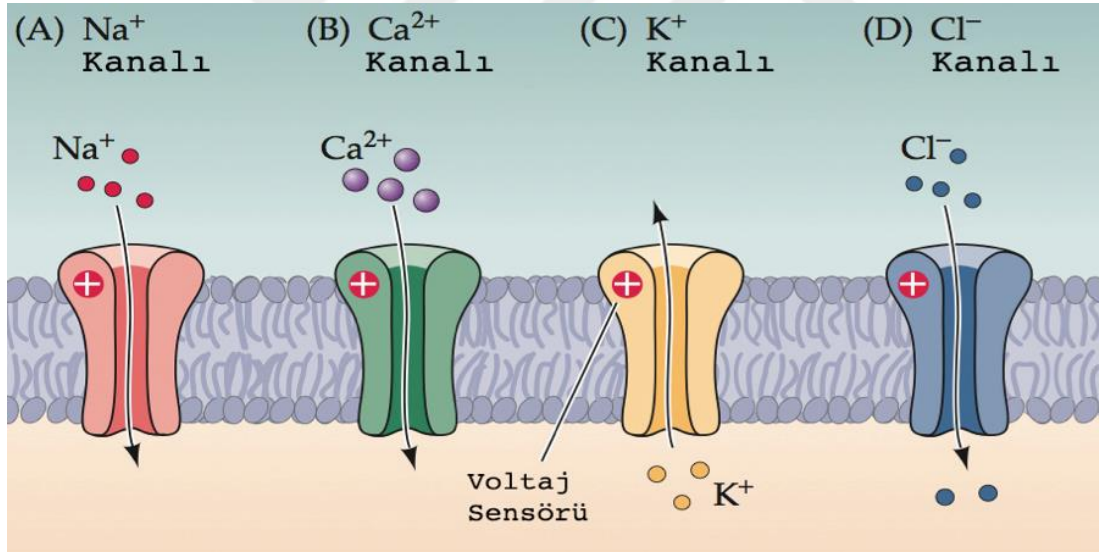
Bazı aksonların üzerinde miyelin kılıfı denilen bir yağ tabakası bulunmaktadır. Miyelin kılıfı iletişim sırasında oluşturulan sinyallerin kaybolmasını engelleyen bir yalıtkan görevi yaparken, hem de sinyallerin uzak mesafeleri hızlı bir şekilde iletilmesini sağlar. Şekil 2.2'de görülen ve Schwann hücresi olarak belirtilen hücreler ise Miyelin kılıfın oluşmasına sağlayan nöroglia hücreleridir. Miyelin kılıflar ise Ranvier düğümü adı verilen düğümlerle düzenli aralıklarla bölünmüştür. Ranvier düğümleri üzerinde de hücre içerisine iyon geçişini, giriş-çıkışını sağlayan kapakçıklar bulunur. Bu kapaklar sayesinde sinyal iletimi kesintisiz bir şekilde sağlanır. Minyelin kılıfının olduğu aksonlarda ve Ranvier düğümlerinde iletişim çok hızlı bir şekilde gerçekleştiği bilinmektedir.



Şekil 2.2 Akson yapılarının gösterimi (URL-2).

2.1.3 Hücre Membranı ve Özellikleri

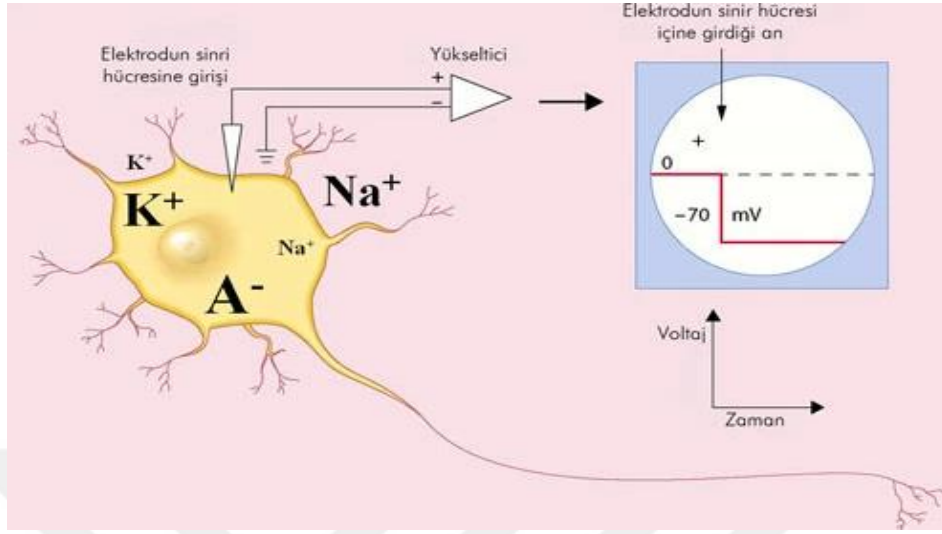
Sinir hücrelerinin içi ve dışı arasındaki elektriksel olaylar seçici geçirgen bir yapıda olan ve hücreyi çevreleyen hücre membranı etrafında olmaktadır. Membran iki katlı bir yağ tabakasından ve bu tabakalar arasına yerleşmiş çeşitli protein moleküllerinden oluşur. Bu çift katlı yağ tabakası, su molekülleri gibi hücre içerisinde ve çevresinde bulunan diğer çoğu moleküllerin geçişini büyük ölçüde engeller. Fakat membran bazı iyonlara karşı, çift katlı yağ membran tabakası üzerinde bulunan iyon kanalları sayesinde geçirgen özelliktedir. Bu özelliği ile seçici geçirgendir. Membran tabakası üzerinde düzgün bir dağılıma sahip olmayan farklı iyonlara ait iyon kanal çeşitleri olabilmektedir. İyonlar sadece birer protein olan iyon kanalları sayesinde hücre içi ve dışı arasında geçiş sağlayabilirler. Bu geçişler ise iyon kanallarının yapısında bulunan kapı parçacıkları vasıtasıyla kontrol edilmektedir (Şekil 2.3). Kapıların açma veya kapama hareketleri iyon konsantrasyonu temel alınarak kimyasal, mekanik ve gerilime bağlı kontrol edilir (Hille 1992).



Şekil 2.3 Hücre membranının seçici geçirgen yapısı (URL-3).

Sinir hücre membranlarının hem içerisinde hem de dışarısında pozitif ve negatif yüklü iyonlar dağınık bir şekildedir. Hücre içerisinde elektrofizyolojik olayların gerçekleşmesinde önemli rol oynayan iyonlar sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), kalsiyum (Ca⁺⁺) ve klordur (Cl⁻). Dinlenme anında membranın iç kısmında daha çok negatif, dış kısmında ise daha çok pozitif yükler bulunmaktadır. Pozitif ve negatif yüklerin dağılımından kaynaklı olarak membranın her iki tarafından oluşan konsantrasyon farkı membran potansiyeli olarak adlandırılır. Bu fark Şekil

2.4'te de temsili gösterildiği gibi yaklaşık olarak -40 mV ile -90 mV aralığında değişiklik göstermektedir (Hille 1992).



Şekil 2.4 Membran dinlenme potansiyeli (URL-4).

Membranda yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru iyon akışı meydana gelir. K⁺ iyonlarının hücrenin dış kısmına geçmesinden dolayı hücrenin içerisinde negatif yük artışı meydana gelir. Dinlenme anında membranın potasyum iyonlarına karşı iletkenliği artarken, sodyum iyonlarına karşı iletkenliği düşmektedir. Membranın iç ve dış kısımlarındaki elektrik yük farklılığından dolayı bir iki kutuplu bir tabaka meydana gelir. Bu tabaka kapasitör gibi yalıtkanlık özelliği sağlar (Johnston 1995).

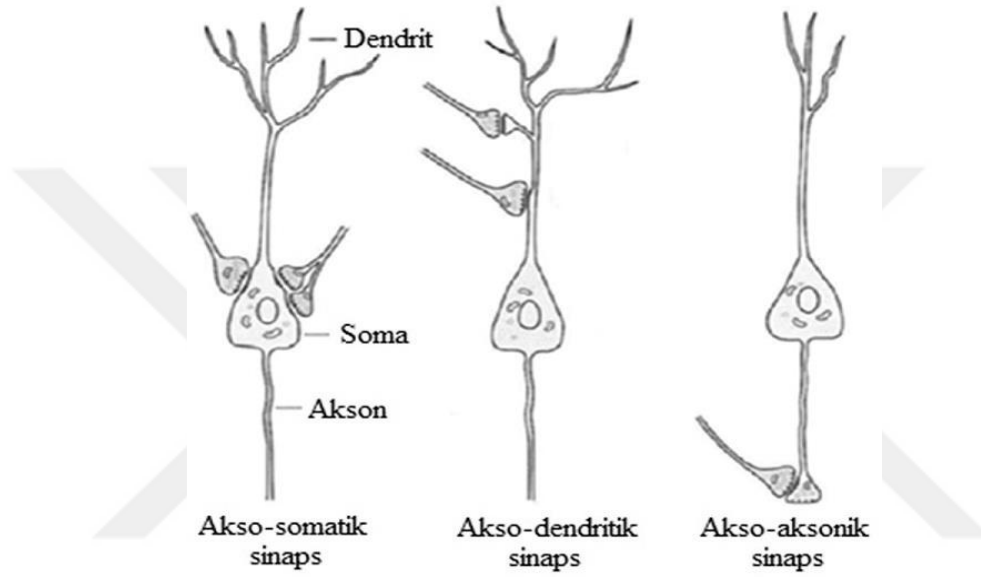
2.1.4 Sinapslar

Nöronlar kavşak olarak da adlandırılabilen sinapslarla iletişim kurarlar. Sinapslarda gelen veya oluşan sinyalin gönderildiği tarafa “presinaptik terminal”, diğer komşu hücre tarafındaki sinyalin alındığı kısma ise “postsinaptik terminal” adı verilir (Johnston 1995).

Bir nöronda yaklaşık olarak 10³ adet sinaps bağlantısı bulunmaktadır. İnsan beyinde ise yaklaşık olarak 10¹² nöron olduğu bilinmekte olup böylece sadece beyinde toplamda 10¹⁵ adet sinaptik bağlantının var olduğu söylenebilir.

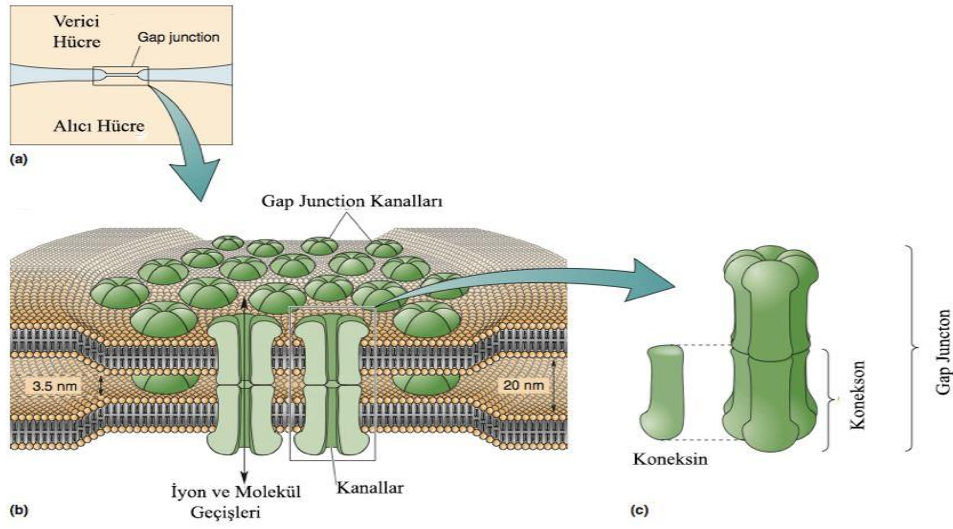
Sinapsların isimlendirmeleri birbirleriyle etkileşim halinde olduğu kısımlara göre yapılabilir. Genel olarak birçok sinaps yapısı bir hücrenin aksonunun diğer hücrenin dendritinde sonlanan

kısımlarda bulunur ve bu sinapslara akso-dendritik adı verilir. Bazı sinapslarda ise akson, diğer hücrenin gövdesi üzerinde sonlandığı alanda bulunur ve bu sinapslar akso-somatik sinaps olarak isimlendirilir. Daha az görülen diğer sinaps bağlantısı ise, aksonun yine karşı nöronun aksonu üzerinde bağlanacak şekilde olduğu sinaps bağlantısıdır. Bu sinapslar da akso-aksonik sinaps olarak adlandırılır. Bununla birlikte, birbirine çok yakın iki komşu nöron, çok seyrek olarak dendritleri aracılığıyla birbirlerine bağlı olabilirler. Bu bağlantı tipi ise dendro-dendritik sinaps yapısıdır (Pinault 1997). Şekil 2.5’te sinapsların temel bağlantı yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Sinaps bağlantı şekilleri (URL-5).

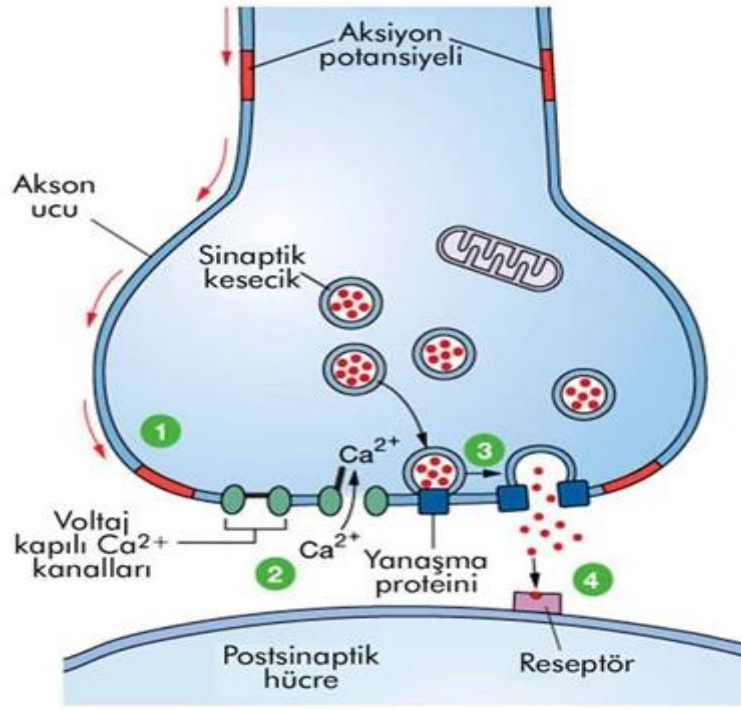
Temel olarak sinir sistemi, nöronlar arasındaki iletişimi kurmakla görevli kimyasal ve elektriksel olmak üzere iki tür sinapsa sahiptir. İki nöron elektriksel sinapslarda “gap junction” ile birbirine bağlanmıştır (Bennett 1997). Sinapslar arasındaki iletişim bu kanallar vasıtasıyla gerçekleşir. Elektriksel sinapslar da hücreler arasında yerleşmiş iyon geçişleri sayesinde ve nöronlar arasındaki mesafenin 3.5 nm gibi bir mesafede olmasından dolayı iletişim çok hızlıdır. Bir tek sinaps tarafından üretilen gerilim çok az miktardadır. Bu değer membran potansiyelini etkileyecek kadar büyük bir değer değildir. Bu sebepten aksiyon potansiyeli oluşturmaya yetmez. Bu potansiyeli oluşturmak için diğer nöronlarla bağ kurarak senkronize bir şekilde hareket eder. Hücrede iç ve dış ortamdaki iyon miktarı değişimleri gap junction kanalları ile diğer hücreye aktarılır. Bu kanallar iletişimi gerçekleştirecek her iki hücre sitoplazmasını neredeyse birbirlerine temas edecek kadar yaklaştırır. Bu sebepten elektriksel sinapslarda spayk transferi elektriksel atlamalar ile çift yönlü olarak, hızlı bir şekilde meydana gelir. Şekil 2.6’da elektriksel sinapsların fizyolojik yapısı genel hatlarıyla gösterilmiştir.



Şekil 2.6 Elektriksel sinapsların (gap junctions) şematik görünümü (URL-6).

Kimyasal sinapslarda ise presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasında herhangi bir fiziksel bağlantı yoktur. Bu nöronlar arasında sinaptik boşluk (synaptic cleft) olarak adlandırılan ve 20~40 nm genişliğe sahip olan boşluklar bulunur. Kimyasal sinapslarda iletilmesi gereken aksiyon potansiyeliyle taşınan sinyalin bir hücreden diğerine geçişi nörotransmitter denilen maddeler sayesinde gerçekleşir. Bu ileti maddesi presinaptik hücrenin aksonunun uç kısmında kimyasal paketler biçiminde salgılanır ve salınır. Bu salgılamının başlatılması ise elektriksel sinyalin aksonun uç kısmına gelmesiyle olur ve sinaptik keseciklere dolan nörotransmitter madde sinaps boşluğuna doğru salınır. Salgılamının ardından ileti maddesi olarak adlandırılan nörotransmitterler difüzyon yoluyla postsinaptik hücrenin zarına ulaşırlar ve zar üzerinde bulunan uygun tipteki alıcı reseptör moleküllerine bağlanırlar. Kimyasal mekanizmalarla açılıp kapanan reseptörler nörotransmitterlerin bağlanmasıyla açılır ve hücre membran potansiyeli değişime uğrar. Böylelikle sinyal iletimi kimyasal sinapslar üzerinden tamamlanmış olur. Şekil 2.7'de kimyasal sinapsların genel fizyolojik yapısı şematize edilmiştir.

Kimyasal sinapsların nöronlar arası iletişimi elektriksel sinapslara oranla daha kompleks bir yapıya sahiptir. Ancak kimyasal sinapslarda iletişim çok daha yavaştır. Bu sinapslar büyük oranda uyum ve gelişim gösterme yeteneğine sahiptirler. Bu nedenle kimyasal sinapslar karmaşık ve çok değişken davranışları yöneten nöronların bağlantılarında kullanılmaktadır. Kimyasal sinapslarda sinyaller tek yönlü iletilir.



Şekil 2.7 Kimyasal sinapsların temel yapısı. Aksiyon potansiyelinin sinaps uçlarına gelmesiyle Kalsiyum kanallarının açılması (URL-6).

2.1.5 Membran Dinlenme Potansiyeli

Bir sinir hücre membranıyla ayrılmış iç ortam ve dış ortamda dağınık fakat homojen bir şekilde negatif ve pozitif iyonlar bulunur. Bu yükler membran potansiyelini meydana getirmektedir. Dinlenme anında hücrenin iç kısmında negatif, dış kısmında ise pozitif iyonlar daha fazla bulunmaktadır (Hille 1992). Membran potansiyeli (V_m);

$$V_m = (V_{iç} - V_{dış}) \quad (2.1)$$

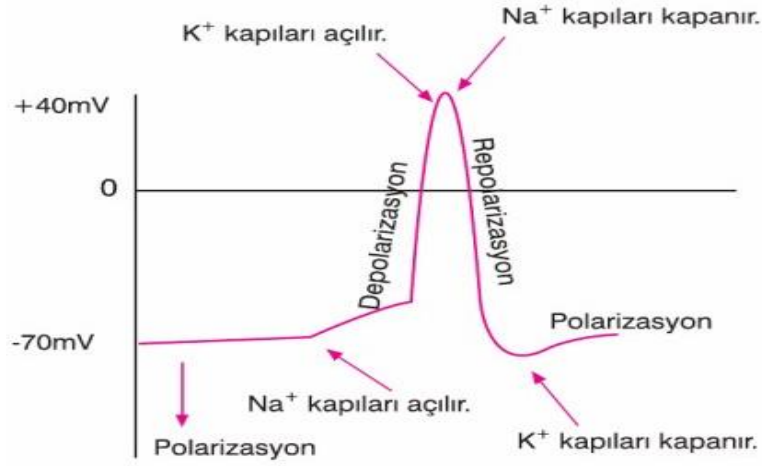
şeklinde ifade edilmektedir. Bu denklemde $V_{iç}$ hücre içi, $V_{dış}$ hücre dışı potansiyeli belirtmektedir.

2.1.6 Aksiyon Potansiyeli

Membran üzerinde meydana gelen moleküler seviyedeki değişimlere bağlı olarak membran potansiyelinde de aniden ve hızlı bir şekilde “ateşleme” ya da “spayk” adı verilen değişimler meydana gelmektedir. Bu değişimler aksiyon potansiyeli olarak da adlandırılır. Hücre membranı iç ve dış ortam sıvılarında bulunan bütün protein anyonlarını geçirememektedir. Bu

hücresinin iç kısmında sürekli olarak bir miktar negatif yükün olduğu anlamına gelir. Na^+ iyonları Na^+ iyon kanallarından küçük bir direçle geçebilirken, K^+ iyonları ise ortamda herhangi bir engelle karşılaşmadan K^+ iyon kanallarından geçebilmektedir. Membran K^+ ve Na^+ iyonları için farklı miktarlarda geçirgenlik gösterdiği için hücrenin iç kısmı (-) negatif, dış kısmı ise (+) pozitif olarak polarize olmuştur. Bu yapıda dinlenme potansiyeli meydana gelmektedir.

Dinlenme durumunda bulunan hücre, herhangi bir uyarı ile uyarıldığında, membranın K^+ ve Na^+ iyonlarına karşı geçirgenliği aniden değişmektedir. Membranın Na^+ iyonlarına karşı geçirgenliğinin artmasından dolayı Na^+ iyonları hızlı bir şekilde hücre içerisine girerler. Bu durum dinlenme potansiyelinin daha pozitif bir değere ulaşmasına neden olur. Membranın iç kısmının dışa oranla daha pozitif olduğu bu duruma depolarizasyon denir. Hücre içerisindeki pozitif iyonların artmasıyla, membran zarında bulunan K^+ kanallarının kapıları açılırken, Na^+ kanallarının kapıları kapatılır (Şekil 2.8). Böylelikle K^+ iyonları hücre dışına çıkar. Tüm bu değişimlerden sonra membran potansiyeli tekrar dinlenme potansiyeline döner. Membran potansiyelinin tekrar dinlenme potansiyeline geri dönüşüne repolarizasyon denir. Ancak burada K^+ iyon kanallarının açma kapama hareketlerinin yavaş olmasından dolayı, dinlenme potansiyeline dönmüş membranda, K^+ iyon kanallarından iyon transferi kısa bir zaman aralığında devam eder. Bu sürenin sonrasında daha negatif bir değere inen membran potansiyeli, K^+ ve Na^+ iyonlarının sodyum ve potasyum pompalarıyla taşınmasından sonra tekrar dinlenme durumuna geçer. Bu duruma ise hiperpolarizasyon adı verilir. Hiperpolarizasyon'un nedeni K^+ voltaj kapılarının, Na^+ voltaj kapıları gibi hemen aktivitesini sonlandırmamasından kaynaklanır. Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon döneminde ve repolarizasyonun üçte birlik kısmında hücreye yeni gelecek uyarılara cevap vermez. Bu süre kesin duyarsız dönem (Absolute Refrakter Period-ARP) olarak adlandırılır. Repolarizasyonun diğer üçte ikilik dönemine ise kısmi duyarsız dönem (Relatif Refrakter Period-RRP) adı verilir. Hücre zarının RRP durumunda uyarılması mümkün fakat zordur (Hodgkin 1952). Aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için eşik değerinin aşılması gerekmektedir. Eşik altında gelen bir uyarı durumunda aksiyon potansiyeli oluşmaz.



Şekil 2.8 Aksiyon Potansiyeli oluşumunda ortaya çıkan fazların gösterimi (URL-7).

2.1.7 Gürültü

Sinir sisteminde bilginin iletimine olanak sağlayan elektriksel olaylar, hücre membranı tarafından ayrılan hücrenin içi ve dışı arasındaki iyon yoğunluğunun farklılığından ileri gelmektedir. Elektriksel sinyallerin oluşmasında hücre membranında bulunan iyon kapıları aktif bir görev üstlenmektedirler. Bu iyon kanalları belirli iyonlar için iletişim olanağı sağlamaktadırlar. İyon kanalları seçici geçirgen özelliği ile bazı iyonların geçişlerine izin verirken bazı iyonların geçişlerini engeller. Kapı parçacıklarının açılıp kapanma hareketleri rastgele bir şekilde gerçekleşmektedir ve bu davranış bilgi iletimi sırasında gürültü olarak karşımıza çıkmaktadır (Ozer 2006).

Ayrıca nöronların içinde buldukları ortam sıcaklık değişimlerinden dolayı karşımıza çıkan ve membran iletkenliğinde ortaya çıkan dalgalanmalarda gürültü etkisi yaratmaktadır. Johnson gürültüsü olarak ifade edilen bu gürültü diğer gürültülere göre nöron dinamiğine etkisi daha azdır (Koch 1998, Faisal 2008).

Nöronların bilgi iletimi sırasında karşımıza çıkan ve bilgi iletimini etkileyen diğer gürültü kaynağı ise nöronların bağlantı noktaları olan sinaptik bağlantı noktası gürültüsüdür. Bu gürültü türü ise kanal gürültüsüne göre daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Sinaptik bağlantı noktalarında meydana gelen kimyasal tepkimeler, gerilim kontrollü iyon kanallarının açma kapama hareketleri bu bölgelerde meydana gelen gürültüyü etkileyen etmenlerdir (Ozer 2006).

Sinir sisteminde sinaps noktalarının sayısı göz önüne alındığında kimyasal tepkimelerin gürültüye etkisi daha net bir şekilde anlaşılır. Bunun yanında nöronlar birbirleriyle iletişim halindeyken diğer nöronlardan girdiler almakta ve bu girdilerin hepsi birbiriyle ilişkisi olmayan aksiyon potansiyelleri meydana getirmektedir. Aksiyon potansiyellerinin toplam etkisi karşımıza gürültülü akım olarak çıkmaktadır.





BÖLÜM 3

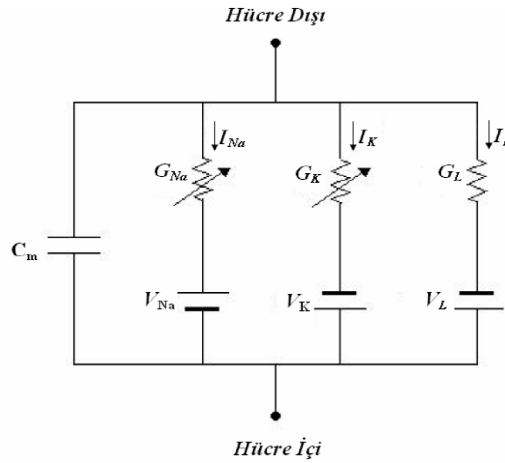
NÖRON MODELİ VE METOTLAR

Bu bölüm içerisinde, tez çalışmasında kullanılmış olan Hodgkin-Huxley nöron modeli, elektriksel ve kimyasal sinaptik iletişim modelleri ile birlikte simülasyon ve nöronal sistemdeki senkronizasyonu ölçekleme metotları tanımlanacaktır.

3.1 NÖRON MODELİ

3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

Hücrelerde elektriksel sinyalin meydana gelmesinde hücre zarında bulunan iyon kanalları büyük etkiye sahiptir. Uyarılan hücreler iyonik akımların toplamı olarak elektriksel sinyal üretir ve üretilen bu sinyali hücre aksonu ile taşırlar. İyon kanallarından geçen bu akımlar Hodgkin-Huxley tarafından modellenmiştir (Hodgkin 1952). Bu modelde, K^+ ve Na^+ iyon kanallarının iletkenlik durumlarının zamana ve membran potansiyeline göre davranışları Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modeli ile tanımlanmaya çalışılmıştır. Hodgkin ve Huxley hücre zarının elektriksel özelliğinin Şekil 3.1'deki elektrik devresi ile gösterilebileceğini ifade etmişlerdir.



Şekil 3.1 H-H modeli membran elektriksel eşdeğer devresi

Eşdeğeri olarak gösterilen devrede membran kapasitör olarak, iyon kanalları ise değişken bir direnç ve seri bağlı bir batarya olarak gösterilmektedir.

Gerilime bağlı K^+ ve Na^+ iletkenlikleri G_{Na} ve G_K , kaçak iyon iletkenliği G_L ve membran kapasitansı C_m ile gösterilmiştir. Bunun yanında devrenin lineer olmayan tepkileri, K^+ ve Na^+ kanal iletkenliklerinin gerilimle değişiyor olmasından kaynaklanmaktadır (Hodgkin 1952).

Membran elektriksel devresinde gözüktüğü gibi, net membran akımının iyonik akımlar ile kapasitif akımların toplamı olduğu gözükmektedir.

$$I_m(t) = I_{iyonik}(t) + C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (3.1a)$$

$$I_{iyonik}(t) = I_{Na}(t) + I_K(t) + I_L(t) \quad (3.1b)$$

I_m membran akımını, I_{iyonik} toplam iyonik akımını, C_m birim zar alanı başına membran kapasitesini ve V_m membran potansiyelini ifade etmektedir. I_{Na} , I_K ve I_L ise sodyum, potasyum ve kaçak iyonların akımlarıdır (Hodgkin 1952). İyonik akımlar şu şekilde tanımlanmıştır:

$$I_{Na}(t) = G_{Na}(V_m, t)(V_m(t) - V_{Na}) \quad (3.2a)$$

$$I_K(t) = G_K(V_m, t)(V_m(t) - V_K) \quad (3.2b)$$

$$I_L(t) = G_L(V_m(t) - V_L) \quad (3.2c)$$

Eşitliklerdeki V_{Na} , V_L , V_K ilgili iyonlara ait dinlenme potansiyelini ifade etmektedir. K^+ ve Na^+ kanal iletkenlikleri G_{Na} ve G_K membran potansiyeline bağlı olarak değişim gösteriyorken, G_L sabit bir değerdedir (Hodgkin 1952). Gerilim ile kontrol edilen iyonik iletkenlikler $G_{Na}(t)$ ve $G_K(t)$ şu şekilde tanımlanmaktadır:

$$G_{Na}(t) = G_{Na}^{maks} m^3 h \quad (3.3a)$$

$$G_K(t) = G_K^{maks} n^4 \quad (3.3b)$$

Denkleimde gösterilen G_{Na}^{maks} ve G_K^{maks} iyon kanallarının tümünün iletme hazır olduğu andaki yani tüm sodyum ve potasyum iyon kapılarının açık olduğu andaki maksimum iletkenlik değerini ifade etmektedir. H-H modelinde sodyum kanalları depolarizasyon ile açık hale gelerek aktivasyonu sağlayan m aktivasyon kapıları ve depolarizasyon ile kapalı konuma gelen h inaktivasyon kapısından meydana gelmektedir. (3.3) eşitliğinde gözükten m ve h Na^+ iyon kanal kapısının aktivasyonunu ve inaktivasyonunu yani gerilime bağlı açık olma olasılığını ifade ederken, n ise K^+ iyon kapılarının aktivasyonunu yani gerilime bağlı açık olma olasılığını ifade eden kapılama parametreleridir. Burada sodyum kanallarının açık konumda olma ihtimali ise, hem m hemde h kapılarının açık konumda olması zorunluluğundan dolayı m^3h olarak tanımlanmıştır. Potasyum kanalları ise dört adet birbiriyle ilişkisi olmayan fakat özdeş n aktivasyon kapıları ile kontrol edilmektedir. Potasyum kanallarının açık olma ihtimali bütün n kapılarının açık olması zorunluluğundan dolayı n^4 olarak ifade edilmektedir. Ayrıca kapı parçacıklarının durumu iyon kanallarının ortalama iletkenliğinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Buna göre K^+ ve Na^+ iyonik akımları (Hodgkin 1952):

$$I_{Na} = G_{Na}^{maks} m^3 h (V_m - V_{Na}) \quad (3.4a)$$

$$I_K = G_K^{maks} n^4 (V_m - V_K) \quad (3.4b)$$

şeklinde ifade edilir. Son olarak Şekil 3.1 deki eşdeğer devreye göre membran potansiyeli şu şekilde tanımlanır (Hodgkin 1952):

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_K^{maks} n^4 (V_K - V_m(t)) + G_{Na}^{maks} m^3 h (V_{Na} - V_m(t)) + G_L (V_L - V_m(t)) + I(t) \quad (3.5)$$

Denkleimde bulunan $I(t)$ ($\mu A/cm^2$) ifadesi hücre içine uygulabilecek uyartım akımını ifade etmektedir. h , n ve m birer olasılık parametresi olduklarından 0 ile 1 arasında bir değere sahip olurlar ve zamana göre değişen dinamikleri şu şekilde tanımlanır (Hodgkin 1952):

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (3.6a)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \quad (3.6b)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (3.6c)$$

Denklemlerde gözüken $\alpha_{m,n,h}(V_m)$ ve $\beta_{m,n,h}(V_m)$ parametreleri ise iyon kanallarının aktivite değiştirmesini belirleyen ve gerilime göre değişen hız fonksiyonlarıdır. Bu fonksiyonlar deneysel verilerden şu şekilde belirlenmiştir (Hodgkin 1952):

$$\alpha_m(V_m) = 0.1 \frac{V_m - 25}{1 - e^{-(V_m - 25)/10}} \quad (3.7a)$$

$$\beta_m(V_m) = 4e^{-(V_m)/18} \quad (3.7b)$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07e^{(V_m)/20} \quad (3.7c)$$

$$\beta_h(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(V_m - 30)/10}} \quad (3.7d)$$

$$\alpha_n(V_m) = 0.01 \frac{V_m - 10}{1 - e^{-(V_m - 10)/10}} \quad (3.7e)$$

$$\beta_n(V_m) = 0.125e^{-(V_m)/80} \quad (3.7f)$$

(3.5) ve (3.6) denklemleriyle ifade edilen diferansiyel denklemlerden meydana gelen sistem bir membran için Hodgkin-Huxley nöron modeli olarak adlandırılır. Son olarak deneysel verilerden çıkarılan model sabitleri Çizelge 3.1 de verilmiştir (Hodgkin 1952).

Çizelge 3.1 Hodgkin-Huxley Modeli parametre değerleri.

Kaçak İletkenlik	G_L	0.3 mS/cm^2
Kaçak İyonları Dinlenim Potansiyeli	V_L	10.6 mV
Maksimum Na kanal iletkenliği	G_{Na}^{maks}	120 mS/cm^2
Maksimum K kanal iletkenliği	G_K^{maks}	36 mS/cm^2
K^+ İyonları Dinlenim Potansiyeli	V_K	-12 mV
Na^+ İyonları Dinlenim Potansiyeli	V_{Na}	115 mV
Membran kapasitansı	C_m	$1 \text{ } \mu\text{F/cm}^2$

3.1.2 Stokastik Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

Hodgkin-Huxley nöron modeli kanal iletkenlik değişimlerinin göz ardı edilebilir olduğu ve iyon kanallarının açılıp kapanmalarının ihmal edildiği durumlarda membran potansiyel dinamiğini doğru bir şekilde tanımlayabilmektedir. Fakat iyon kanallarındaki açılıp kapanma hareketleri bir takım dalgalanmalar meydana getirmektedir. Bu dalgalanmalar ise nöron dinamiğini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu sebepten deterministik Hodgkin-Huxley modeli iletkenlik değişimlerinin göz ardı edilemeyeceği membran büyüklükleri için gerçekliği tam olarak göstermemektedir.

Sakman ve Neher'in geliştirdiği patch-clamp yöntemi ile iyon kanallarından geçen akım ölçülebilmüştür (Neher 1976). Bu yöntem ile iyon kanalının düzensiz bir şekilde açma kapama hareketi yapan stokastik bir yapı olduğu görülmüştür. Diğer yandan DeFelice ve Isaac'ın yaptığı deneylerde toplu bir şekilde bulunan iyon kanallarının herhangi bir uyarıcı etki olmadan dinlenim, aksiyon potansiyeli ve ateşleme gibi özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (DeFelice 1993).

Günümüzde teknolojik gelişme ile işlem kapasitesi güçlü bilgisayarlarla farklı nöron modellemeleri elde edilmeye çalışılmıştır. Bu modellemelerden bazıları Strassberg ve DeFelice (1993), Rubinstein (1995), Chow ve White (1996), Fox (1997), Jung ve Shuai (2001) kanal gürültüsünü sanal ortamda modelleyen, deneysel olarak elde edilen sonuçlarla benzerlik gösteren hesaplama algoritmaları geliştirmişlerdir (Litwak 2003, Strasberg 1993, Chow 1996, Fox 1994, Fox 1997, Jung 2001). Her ne kadar geliştirilen algoritmalar benzer sonuçlar verse de, iyon kanallarının stokastik hareketlerini daha iyi yansıtan bir sonuç ortaya çıkartılamamıştır (Rowat 2004).

Stokastik iyon kanallarının bilgisayar aracılığıyla modellenmesinde iki çeşit yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi kanaldaki iletkenlik değişimlerinin diferansiyel denklemlerle ifade edildiği ve Euler yaklaşıklık denklemleriyle çözülen algoritmalar (Fox-lu Algoritması), ikincisi ise kanal iletkenliğindeki değişimlerin Markov sıçrama işlemleriyle modellendiği algoritmalar (Gillespie, Jung ve Shuai algoritmaları). Birinci gruba giren algoritmalar kanal iletkenliğine kanal gürültüsü eklemektedir. İkinci gruba giren algoritmalarda ise her değişim anında, her bir iyon kanalının hangi aktivasyon durumunda olduğu veya hangi

aktivasyon durumunda kaç adet kanal olduğu bilgisi yenilenmektedir ve yenilenen bu bilgi saklanmaktadır.

Bu çalışmada iyon kanal gürültüsü kaynaklı stokastik modeller oluşturulurken, diğer algoritmalara göre daha hızlı olan Fox iyon kanal gürültüsü algoritması kullanılmıştır. Fox algoritmasında öncelikle iyon kanallarındaki parçacıkların hareketleri için ana denklemi oluşturulmaktadır. Bu denklem olasılık yoğunluk fonksiyonlarının elde edilmesi için Fokker-Planck denkleminde çevrilmektedir. Ardından Langevin yaklaşıklığı ile parçacıkların dinamik denklemleri kolay bir şekilde dalgalanmaları da kapsayacak şekilde elde edilmektedir. Langevin yaklaşıklığı ile parçacık dalgalanmaları ortalaması sıfır alınan ve varyansı ise parçacık hız fonksiyonları ve kanal sayısı ya da membran boyutuyla ilişkilendirilen Gauss gürültüsü ile modellenmektedir. Buna göre aşağıdaki denklemler elde edilmektedir (Fox 1997).

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m + \xi_m(t) \quad (3.8a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h + \xi_h(t) \quad (3.8b)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n + \xi_n(t) \quad (3.8c)$$

α_x ve β_x membran potansiyelinin değişimine bağlı olarak iyon kapılarının açılıp kapanma durumlarını ifade eden hız denklemleridir. Denklemlerdeki $\xi_x(t)$ $x = (m, n, h)$ ortalaması sıfır olan ve birbiriyle ilişkisi olmayan Beyaz Gauss gürültüsünü tanımlamaktadır. Öz ilişki fonksiyonu olan beyaz Gauss gürültüsünün otokorolasyon fonksiyonları şu şekilde tanımlanmaktadır:

$$\langle \xi_m(t) \xi_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m\beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (3.9a)$$

$$\langle \xi_h(t) \xi_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h\beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (3.9b)$$

$$\langle \xi_n(t) \xi_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n\beta_n}{N_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (3.9c)$$

Denklemlerdeki N_K ve N_{Na} parametreleri sırasıyla göre toplam K^+ ve Na^+ kanal sayılarını göstermektedir. Bir *Area* büyüklüğündeki membran alanında toplam kanal sayıları $N_{Na} = \rho_{Na}Area$ ve $N_K = \rho_KArea$ eşitliği ile bulunur. *Area* değeri büyüdükçe kanal gürültüsünün genliği azalmaktadır. *Area* değeri sonsuza yaklaştığında ise stokastik olan model deterministik limite yaklaşmaktadır. Yine denklemlerdeki $\rho_K = 18 \mu m^{-2}$ ve $\rho_{Na} = 60 \mu m^{-2}$ sırasıyla K^+ ve Na^+ kanal yoğunluğunu göstermektedir.

3.1.3 Sinaptik Akımın Modellenmesi

Popülasyondaki nöronlar iyon kanal gürültüsünü de içerecek şekilde stokastik Hodgkin-Huxley denklemleri ile bölüm 3.1.1 ve 3.1.2' de modellenmiş ve membran potansiyellerinin zamana göre değişimleri aşağıdaki denklemde gösterilmiştir (Fox 1994,1997).

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_K^{maks} n^4 (V_K - V_m(t)) + G_{Na}^{maks} m^3 h (V_{Na} - V_m(t)) + G_L (V_L - V_m(t)) + I(t) + I_{syn} \quad (3.10)$$

Denklemdaki I_{syn} parametresi nöronlara etkileyen sinaptik akım girdisini göstermektedir. Matematiksel sinaps modelleri elektriksel ve kimyasal olmak üzere iki çeşit yöntemle tanımlanmıştır.

Elektriksel sinapslarda sinaptik akım, presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasındaki potansiyel fark ve sinaptik iletkenlikle doğru orantılıdır. N adet nörondan meydana gelen bir popülasyonda elektriksel sinapslara sahip bir nöronun toplam sinaptik akımı şu şekilde gösterilmektedir.

$$I_{syn} = \frac{C}{N_n} \sum_{k=1}^{N_n} (V_k - V_d) \quad (3.11)$$

Denklemden belirtilen I_{syn} postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akımı, C sinaptik iletkenlik değerini, N_n postsinaptik nörona komşu olan toplam presinaptik nöron değerini, V_k postsinaptik nöronun membran potansiyelini, V_d ise presinaptik nöronların membran potansiyellerini göstermektedir.

Kimyasal sinaptik iletimin matematiksel ifadesi genel olarak α (alfa) olarak ifade edilmektedir. Bu modele göre ise sinaptik akım şu şekilde gösterilmektedir.

$$I_{syn} = \frac{1}{N_n} \sum_{k=1}^{N_n} g_{syn}(E_{syn} - V_d) \quad (3.12)$$

Denklemden belirtilen E_{syn} membran potansiyelini, N_n ise toplam komşu nöron sayısını ifade eder. V_d presinaptik nöronun dinlenme potansiyelini ifade etmektedir. g_{syn} ise nöronlar arası sinaptik iletkenliğin parametresi olarak karşımıza çıkmaktadır. g_{syn} iletkenliği k presinaptik nöronun ateşleme anında maksimum iletkenlik Δg kadar artar ve zamanla (τ_{syn}) üstel olarak azalır. g_{syn} iletkenliğinin değişimi α fonksiyonu ile gösterilmiştir. Sinaptik iletkenliğe ait eşitlikler:

$$g_{syn} = g_{syn} + \Delta g \quad (3.13a)$$

$$\frac{dg_{syn}}{dt} = -\frac{g_{syn}}{\tau_{syn}} \quad (3.13b)$$

şeklinde ifade edilir.

3.1.4 Senkronizasyonun Ölçülmesi

Senkronizasyon birçok biyolojik ve fiziksel sistemde meydana gelen önemli bir olgudur (Hille 1992). Sinir sisteminde, nöronların eş zamanlı aynı anda ateşlenmesini temsil eden uyumlu elektriksel aktivitenin ritmi, farklı bölgelerde gözlenmiştir (Nunez 1981, Perkel 1968). Nöral salınımlar birçok üst düzey sinir sistemi fonksiyonuyla ilişkili olduğu için, kalıcı araştırmalar son yıllarda önemli bir ilgi görmüştür (Nunez 1981, Perkel 1968). Bu salınımların sadece kendi başlarına bilgi taşımakla kalmayıp, aynı zamanda bilgi akışını düzenleyebilecekleri ve sinir devrelerinde depolanması ve geri getirilmelerine yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (Neher 1976). Sinapslarla eşleşmiş nöronlar arasında nasıl senkronizasyon sağladığına dair daha derin bir anlayış sağlamak için çeşitli teorik çalışmalar yapılmıştır (Neher 1976).

Nöron ağındaki senkronizasyonun tanımlanması için ortalama membran potansiyelinin zaman ile değişimlerinin tanımlanması gerekir.

$$\Delta_N = \langle A_N(t)^2 \rangle_t - \langle A_N(t) \rangle_t^2 \quad (3.14a)$$

denklemindeki $\langle . \rangle$ işareti zaman içerisindeki ortalamayı belirtir.

$$A_N(t) = \sum_{i=1}^N V_i(t)/N \quad (3.14b)$$

Denklemin t zamanındaki membran potansiyelinin ortalamasını ifade eder. Daha sonra, her bir nöronun aktivitesinin popülasyon ortalaması varyansı şu şekilde ifade edilir;

$$\Delta = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\langle A_N(t)^2 \rangle_t - \langle A_N(t) \rangle_t^2) \quad (3.14c)$$

Sonuç olarak senkronizasyon ölçümü:

$$S = \frac{\Delta_N}{\Delta} \quad (3.14d)$$

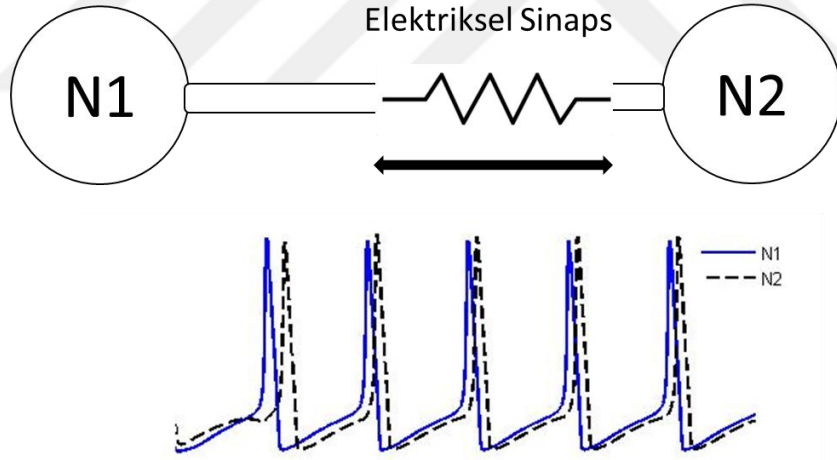
denkleminde gösterilir. S değeri ne kadar büyük olursa senkronizasyon oranı o derece büyük olur. Yapılan çalışmalar için MATLAB programı kullanılmıştır. Numerik çözümler için deterministik sistemlerde Runge-Kutta, stokastik sistemlerde Euler-Maruyama yöntemleri kullanılmıştır. Simülasyon çalışmaları için adım aralığı için $10 \mu s$ seçilmiştir.



BÖLÜM 4

ELEKTRİKSEL SİNAPSLARLA BAĞLI NÖRONLARIN SENKRONİZASYONU

Bu çalışmada birbiriyle farklı sinaps yapılarıyla bağlı nöron çiftlerinden oluşan nörodevrelerde senkronizasyon koşulları araştırılmıştır. Öncelikle elektriksel sinapsların varlığında nöronal sistemin davranışı incelenecektir. Bu bölümde üzerinde çalışılan sistem Şekil 4.1’de gösterildiği gibi modellenmiştir. N1 ve N2 nöronlarının membran potansiyelleri kaydedilip senkronizasyon ölçümü yapılmıştır. Burada kullanılan elektriksel sinaps yapısının Bölüm 2.1.4’te belirtildiği ve Şekil 4.1’de gösterildiği gibi çift yönlü iletme izin verdiği unutulmamalıdır.



Şekil 4.1 N1 ve N2 şeklinde etiketlenen nöron çiftinden oluşan nörodevrede çift yönlü iletim yeteneğine sahip elektriksel sinaps bağlantısının şematik gösterimi ve senkronizasyonu araştırılan nöronal aktiviteyi temsil eden iki nörona ait örnek membran potansiyellerinin çizimi.

Bunun için ilk olarak nöronal aktivitenin oluşumunda ve sürekliliğinde hayati rol oynayan uyarılabilirliğin sabit ve aynı başlangıç koşulları altında senkronizasyona etkisi incelenmiştir. Daha sonra bu adımı rastgele başlangıç koşulları altında tekrarlayarak senkronizasyon ölçülmüştür. Sonraki adımlarda ise hücre membranında bulunan iyon kanallarına ait

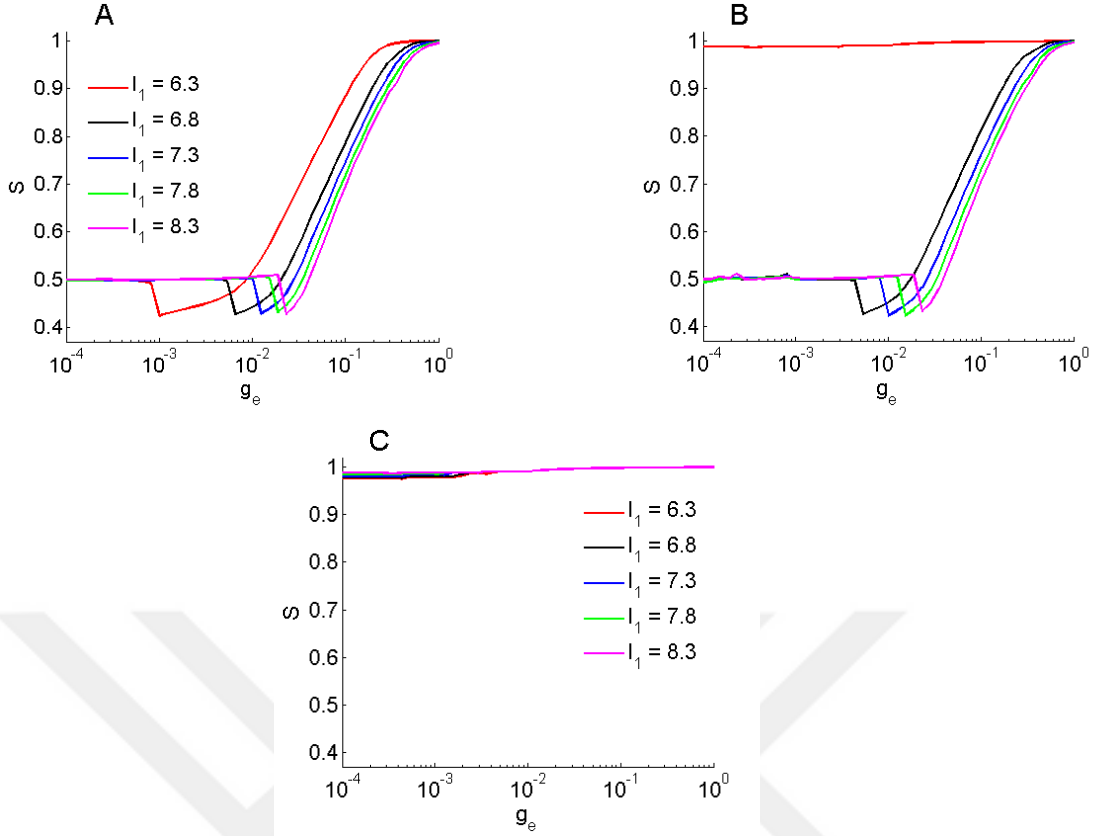
biyofiziksel parametreler olan G_{Na} , G_K ve G_L iyon kanal iletkenliklerinin ve bu parametrelere ait değişimlerin senkronizasyona etkileri araştırılmıştır. Son olarak, hücre dinamiklerindeki stokastik doğanın en büyük kaynağı olarak görülen iyon kanal gürültüsünün senkronizasyona etkisi incelenmiştir.

4.1 NÖRONLARIN UYARILABİLİRLİĞİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ

Hodgkin-Huxley modelinde nöronun dinamik davranışını belirleyen I parametresi, biyofiziksel bir olgu olarak uyarılabilirliğin modellenmesi için kullanılmıştır. Daha anlaşılır bir ifade ile açıklayacak olursak, uyarılabilirlik parametresi bir sinir hücresinin dinlenim (resting) veya sürekli ateşleme (repetitive firing) durumunu açık bir şekilde ayırır ve matematiksel bir ifade olarak Hodgkin-Huxley denklemlerinde uyartım (bias) akımı I ile gösterilir. Çalışmamızda ilk olarak, nöronal uyarılabilirlik durumu ele alınacaktır. Hodgkin-Huxley modeli uyartım ve ateşleme oranının bir fonksiyonu olarak parçalı kazanç eğrisine sahiptir ve bu tabloya sahip diğer nöron modelleri gibi tip-II uyarılabilirliği sergiler. Dinamik sistem teorisine göre ise, ilk dallanma Hopf bifurkasyon noktasının hemen ardından kritik uyartım şiddetinin hemen üstünde Hodgkin-Huxley nöronu belirli bir frekansta ateşlemeye başlar. Bizim modelimizde uyarılabilirliğin dallanma noktası olan bu kritik değer $I = 6.26$ olarak bulunmuştur (Uzuntarla 2013). Bu noktanın öncesindeki alanda ise nöron uyarılabilir kabul edilir. Bu noktanın öncesindeki alanda nöron uyarılabilir kabul edilirken, sonrasındaki değerler için sürekli ateşlediğinden dolayı pacemaker olarak isimlendirilir.

Bu kapsamda, incelenen nöron çiftinde homojen ya da heterojen uyarılabilirliklere sahip hücrelerin senkronizasyon durumları elektriksel sinaps iletkenlik seviyesinin bir fonksiyonu olarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.2’de verilmiştir.

Öncelikle N2 nöronunun uyarılabilir olduğu düşünölmüştür ve N2 nöronuna ait bias akımı $I_2 = 6.2$ alınmıştır (Şekil 4.2A). N1 nöronuna ait uyartım $6.3 \leq I_1 \leq 8.3$ aralığında değiştirilmiştir. Bu durumda tüm parametre değişimleri ve nöronlar arasındaki iletişime bağlı olarak senkronizasyon ölçöldüğünde, nöronal devrenin ancak yüksek sinaptik iletkenlik değerlerinde senkronize olabildiğı görölmüştür. Ayrıca N1 nöronuna ait nöronal uyarılabilirlik seviyesinin artışıyla, senkronizasyon durumlarındaki değişikliğin oluştuğı ve tam senkronizasyon durumunun oluşması için gerekli sinaptik iletkenlik değerinin de arttığı anlaşılmaktadır.

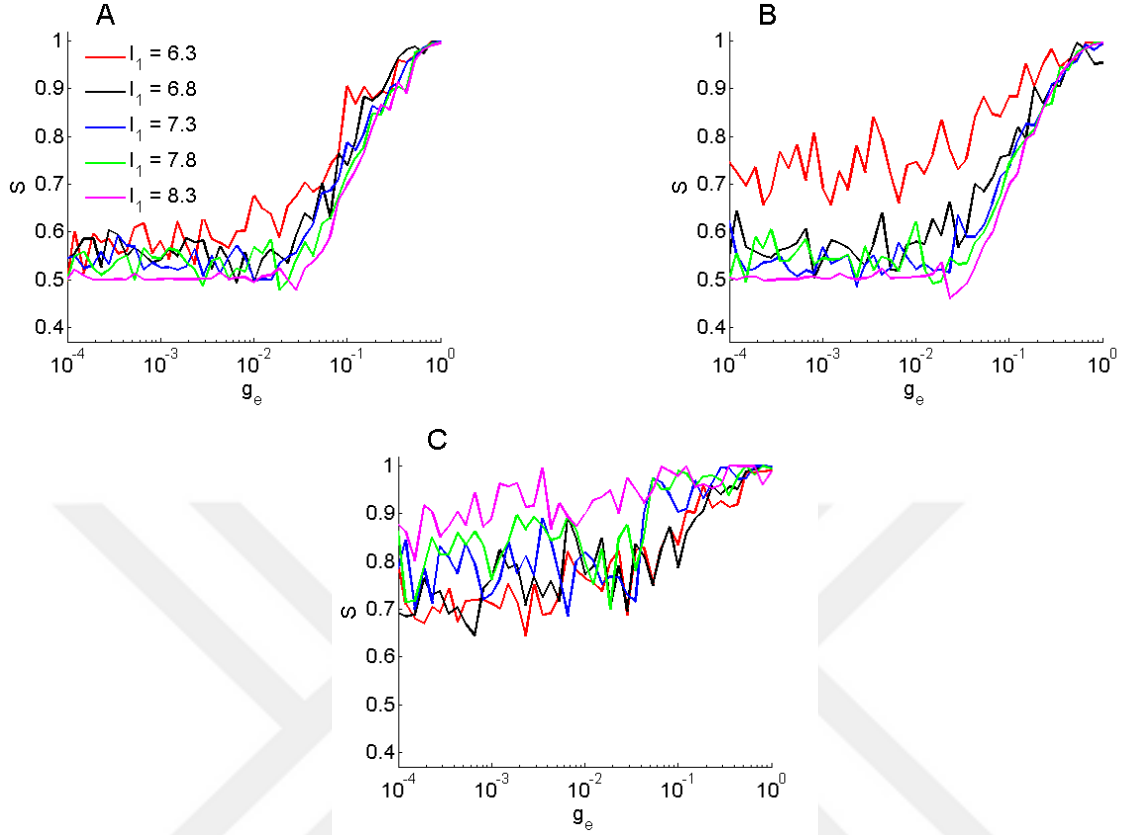


Şekil 4.2 Başlangıç koşulları aynı elektriksel sinaplarla bağlı olan N1-N2 nöron çiftinde sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarının senkronizasyona etkisi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi (I_1) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I_2 = 6.2$, (B) $I_2 = 6.3$, ve (C) $I_2 = I_1$.

Daha sonra N2 nöronu için bias akım parametresi $I_2 = 6.3$ alınarak uyarılabilir değil, sürekli ve düzenli ateşlemeler yaptığı (pacemaker) bir durum elde edilmiştir (Şekil 4.2B). Bu durumda ise yalnızca aynı uyarılabilirlik seviyesinde ($I_1 = I_2 = 6.3$) nöron çiftinin kolaylıkla senkronize olduğu görülmüştür. Ancak uyarılabilirlik seviyesinin N1 birinci nöron için artırılarak ($I_1 > 6.3$) farklı durumlar göz önüne alındığında senkronizasyon için yine yüksek iletkenlik değerlerinin gerektiği gözlenmektedir. İkinci nöronun uyarılabilir olduğu durumla benzer şekilde uyarılabilirlik seviyesinin artmasıyla senkronizasyon için ihtiyaç duyulan sinaptik iletkenlik değeri de artmaktadır.

Son olarak her iki nöronun (N1-N2) uyarılabilirlikleri eşit alındığında değerleri ne olursa olsun sistemin iletkenliğe bağlı olarak hızlıca senkronize olabildiği görülmüştür (Şekil 4.2C). Buradan hareketle, nöronal senkronizasyon için uyarılabilirlik seviyesi ve homojenliğinin büyük bir öneme sahip olduğu sonucuna varılabilir.

4.2 BAŞLANGIÇ KOŞULLARININ SENKRONİZASYONA ETKİSİ



Şekil 4.3 Başlangıç koşulları rastgele olan nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarında senkronizasyonun değişimi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi (I_1) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I_2 = 6.2$, (B) $I_2 = 6.3$, ve (C) $I_2 = I_1$.

Canlı bir dinamik sistem olan nöronların deterministik bir yapı olarak ele alındığında dinamik sistem teorisi araçları ile incelenmesi mümkündür. Dinamik sistem teorisine göre bir sistemin dinamik davranışını belirlemede başlangıç koşullarının da önemi oldukça fazladır. Buna bağlı olarak çalışmamızın bu adımında nöronal sistemimizde kullanılan global değişkenlerin rastgele başlangıç koşulları altında uyarılabilirliğin senkronizasyona etkisini inceledik. Her parametre seti için 20 deneme yaparak simülasyon sonunda ortalamak suretiyle uyarılabilirliğin senkronizasyona etkisi nicel olarak gözlenmiştir. N1-N2 nöron çiftinde farklı ya da aynı uyarılabilirliklere sahip hücrelerin sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak elde edilen senkronizasyon durumları sonuçları Şekil 4.3’de sunulmuştur.

İlk olarak ikinci nöron (N2) için $I_2 = 6.2$ alınarak hücrenin uyarılabilir olduğu düşünülmüştür (Şekil 4.3A). Diğer nörona ait uyartım yine $6.3 \leq I_1 \leq 8.3$ aralığında değiştirilmiştir. Bu durumda nöronlar arasındaki senkronizasyon ölçüldüğünde, sistemin sinaptik iletkenliğe bağlı

senkronizasyon fonksiyonunun dalgali bir davranış fakat tolere edilebilecek bir seviyede rastgelelik sergilediği görülmektedir. Buna rağmen nöronal devre, ancak yüksek sinaptik iletkenliklerde senkronize olabilmektedir. Bu şekilde rastgele başlangıç koşulları seçerek sistemde iletkenliğe bağlı senkronizasyonda, önceki durumdaki gibi sabit seçilen başlangıç koşullarına benzer etkilere sahip olduğu söylenebilir.

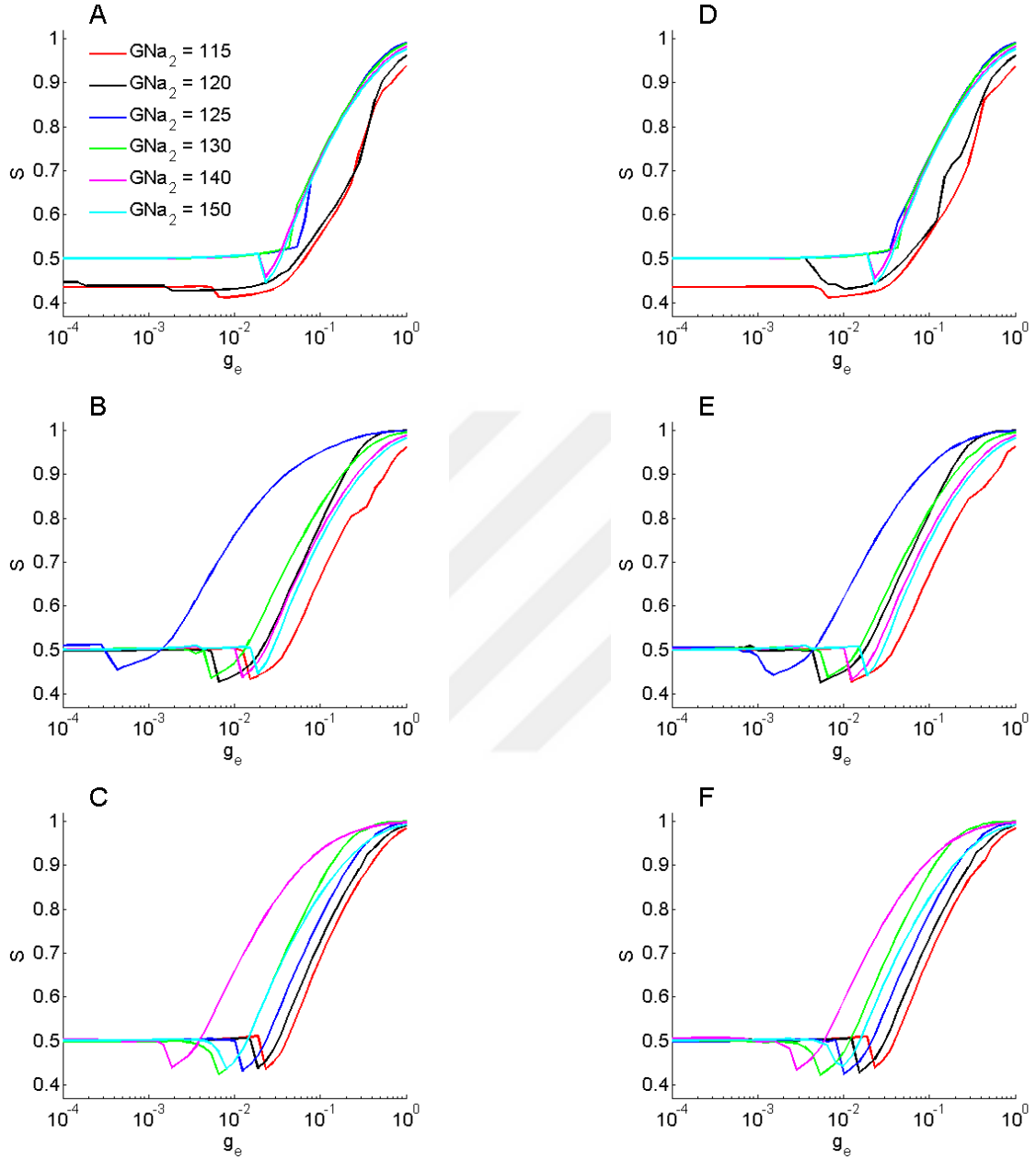
İkinci olarak Şekil 4.3B’de uyartım akımı $I_2 = 6.3$ alınıp sürekli ateşleyen nöron çiftleri elde edildiğinde farklı uyarılabilirlik seviyelerine sahip nöron çiftlerinde ($I_1 > 6.3$) senkronizasyonu oluşma biçimi tolere edilebilirdir ve sabit başlangıç koşullarına sahip nöron çiftinde olduğu gibidir. Ancak aynı uyarılabilirlikteki nöron çiftinde ($I_1 = I_2 = 6.3$) başlangıç koşullarının etkisi açık hale gelmektedir. Düşük iletkenlik seviyelerinde oluşan senkronizasyonun derecesi oldukça düşüktür ve nispeten yüksek standart sapmaya sahiptir. Sinaptik iletkenliğe bağlı olarak senkronizasyon seviyelerinin yüksek olduğu görülmektedir fakat Şekil 4.2B’deki durum ile kıyaslandığında senkronizasyonun oldukça gürültülü elde edildiğini söylemek mümkündür.

Son olarak tüm uyarılabilirlik seviyeleri eşit alınan nöron çifti sisteminde ($6.3 \leq I_1 = I_2 \leq 8.3$) uyarılabilirlik seviyelerinin birbirlerine göre avantaj veya dezavantajını tespit edilemeyecek şekilde senkronizasyon gürültülü elde edilmiştir (Şekil 4.3C). Düşük iletkenlik seviyelerinde senkronizasyon nispeten yüksektir ve yüksek iletkenliklere çıkıldıkça senkronizasyon derecesi de artma eğilimindedir.

Başlangıç koşullarını değiştirerek uyarılabilirlik parametresinin senkronizasyona etkisi heterojen nöron çiftlerinde neredeyse aynı doğada gerçekleşmiştir. Ancak homojen nöron çiftlerinde başlangıç koşullarının rastgele olması homojen sistem parametresi olarak uyarılabilirliğin senkronizasyona etkisini ortadan kaldırmaya meyillidir.

4.3 İYON KANAL İLETKENLİKLERİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ

4.3.1 Na⁺ İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi



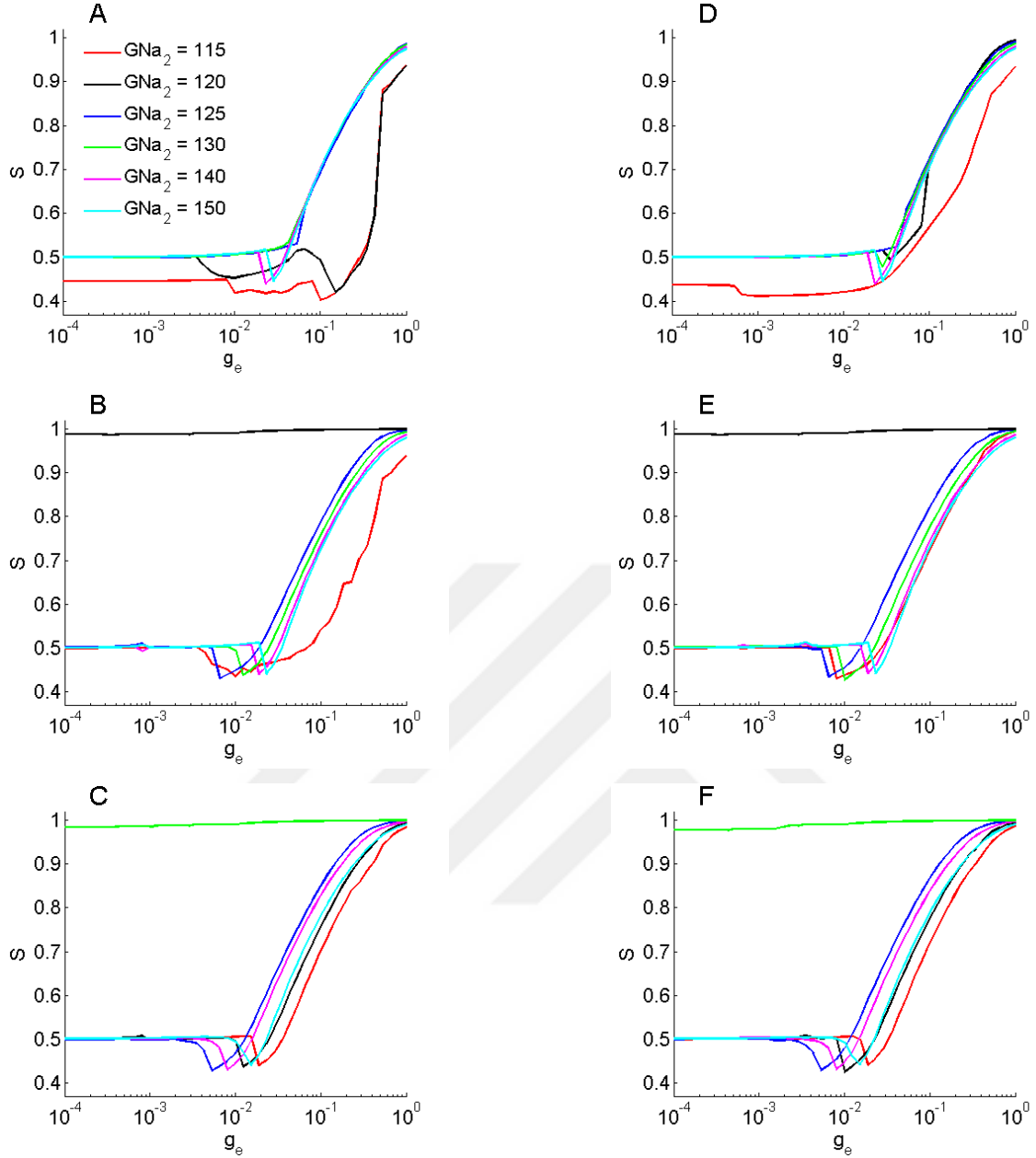
Şekil 4.4 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_{Na} 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği (G_{Na2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.2$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$.

Matematiksel Hodgkin-Huxley nöron modeli, sinir sisteminde mevcut olan tip-II uyarılabilirliğe sahip pek çok nöronun dinamik davranışını taklit edebilecek düzeydedir. Sahip olduğu dört boyutlu denklem grubu içerisinde iyonik akımlar da modellenmiştir. Nöronal

aktivitenin aksiyon potansiyelleri ile gerçekleştiği varsayılırsa, bu aktiviteler iyon kanalları vasıtasıyla taşınan iyon akımları ile gerçekleşir. Bunların en başında sodyum iyon akımı gelmektedir. Diğer iyon akımlarında olduğu gibi sodyum iyon akımının oluşmasında sodyum (Na^+) iyon kanal iletkenliği önemli bir parametredir. Çalışmamızın bu kısmında da, sodyum kanal iletkenliklerindeki değişimlerin nöronal sistem senkronizasyonuna etkileri incelenmiştir.

İlk olarak farklı uyarılabilirlik seviyelerine sahip nöronlarda kanal iletkenliği kontrollü olarak değiştirilmiş, sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak senkronizasyon ölçümü yapılmıştır. Nöronlardan biri (N2) uyarılabilir halde iken (yani $I_2 = 6.2$ alındığında) pacemaker olan diğer N1 nöronuna ait sodyum kanal iletkenliği düşük değerlerde ise ($G_{Na1} = 115$), seçili nöron için artan G_{Na2} değerlerinde N1-N2 nöron çiftinde senkronizasyonun hemen hemen aynı şekilde gerçekleştiği ve yüksek iletkenliğe gereksinim olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 4.4A). Ancak $G_{Na1} = 120$ olarak alındığında, N2 nöronunun iletkenliği düşük G_{Na2} değerlerinden yüksek olanlara gidilirken senkronizasyonun sağlanması sinaptik iletkenliğe bağlı olarak önce kolaylaşmış ve $G_{Na1} > 125$ değerleri için tekrar zorlaştığı gözlenmiştir (Şekil 4.4B). $G_{Na1} = 130$ olarak alındığında ise, Şekil 4.4B'deki durumla benzer senkronizasyon trendi gerçekleşmiştir. Şekil 4.4C dikkatlice incelendiğinde G_{Na2} değerleri artarken senkronizasyonun elde edilmesi önce kolaylaştığı fakat bu sefer $G_{Na2} > 140$ değerleri için tekrar zorlaştığı gözlenmiştir.

Daha sonra her iki nöron da sürekli ateşleyen tipte seçilip farklı uyarılabilirlik seviyelerine sahip iken ($I_1 = 6.8, I_2 = 6.3$) N1 ve N2 nöronunun içsel ateşleme frekansları birbirinden farklıdır, bu durumda sistemin senkronizasyon davranışı bir önceki durumla benzer olmuştur (Şekil 4.4D-F). Ancak her iki nöronun da sürekli ateşleyen tipte ve farklı içsel frekanslara sahip olduğunda sinaptik iletişim yoluyla senkronizasyonun sağlanmasını kolaylaştıracak G_{Na} etkisi zayıflamıştır (Şekil 4.4E-F).



Şekil 4.5 Aynı uyarılabilirliklere sahip N1-N2 nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak G_{Na} 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği (G_{Na2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.3, I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I_1 = 6.8, I_2 = 6.8$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$.

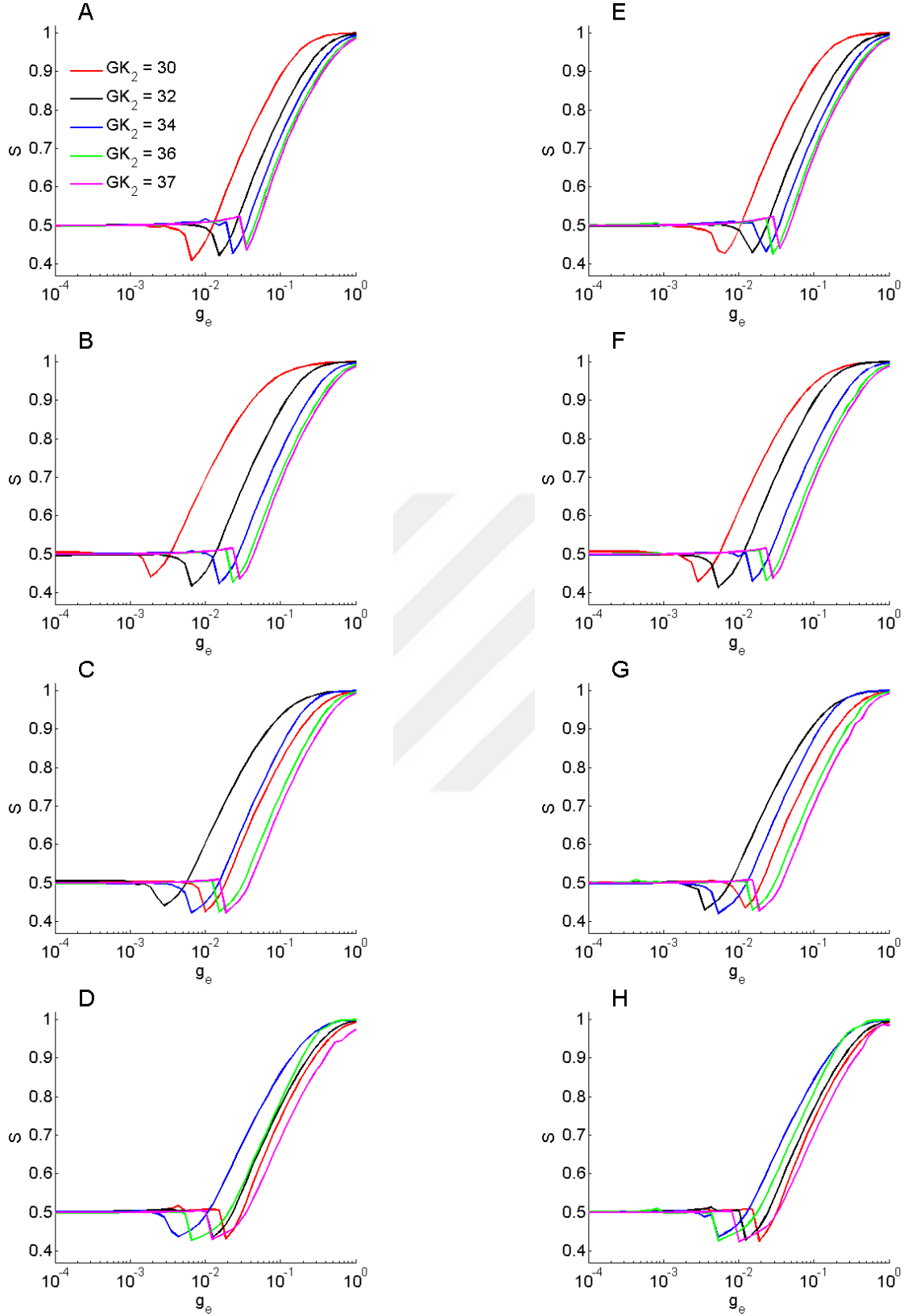
Çalışmamızın bu kısmında ise aynı uyarılabilirlik seviyelerine sahip N1 ve N2 nöronlarında farklı sodyum kanal iletkenliği değerlerinde, sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak senkronizasyon ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.5'te verilmiştir. Nöronlardan her biri sürekli ateşlemeler yaptıkları durumlarda ($I_1 = I_2 = 6.3$ ve $I_1 = I_2 = 6.8$ olduğu her iki sütunda), sodyum iletkenliklerindeki değişim ve sinaptik iletkenlik ile senkronizasyonun sağlanması arasındaki ilişki bakımından farklı G_{Na2} durumlarının benzer şekilde etki ettiği

söylenbilir. Tüm parametre değişimlerini göz önüne aldığımızda her birinin aynı eğilimde olduğu gözükmemektedir. Ancak burada bir istisna olarak sodyum iletkenliklerinin eşit olduğu durumlarda, yani tüm nöronal sistemin homojen bir yapıda olduğu durumlarda (Şekil 4.5B-C ve E-F) nöronal sistemin çok daha hızlı şekilde senkronize olabildiği gözlemlenmektedir. Nöronal uyarılabilirlik seviyesinin artmasına bakıldığında ise senkronizasyonun oluşması için nöron çifti ihtiyaç duyduğu sinaptik iletkenlik seviyeleri de yakınlık göstermektedir.

4.3.2 K⁺ İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi

Sinir hücre modelinde tanımlanan iyonik akımlardan bir diğeri başlıca olanı ise potasyum iyon akımıdır. Diğer iyon akımlarında olduğu gibi potasyum iyon akımının oluşması iyon kanal iletkenliğine bağlıdır. Çalışmamızın bu kısmında ise potasyum kanal iletkenliklerinin nöronal senkronizasyona etkileri incelenmiştir.

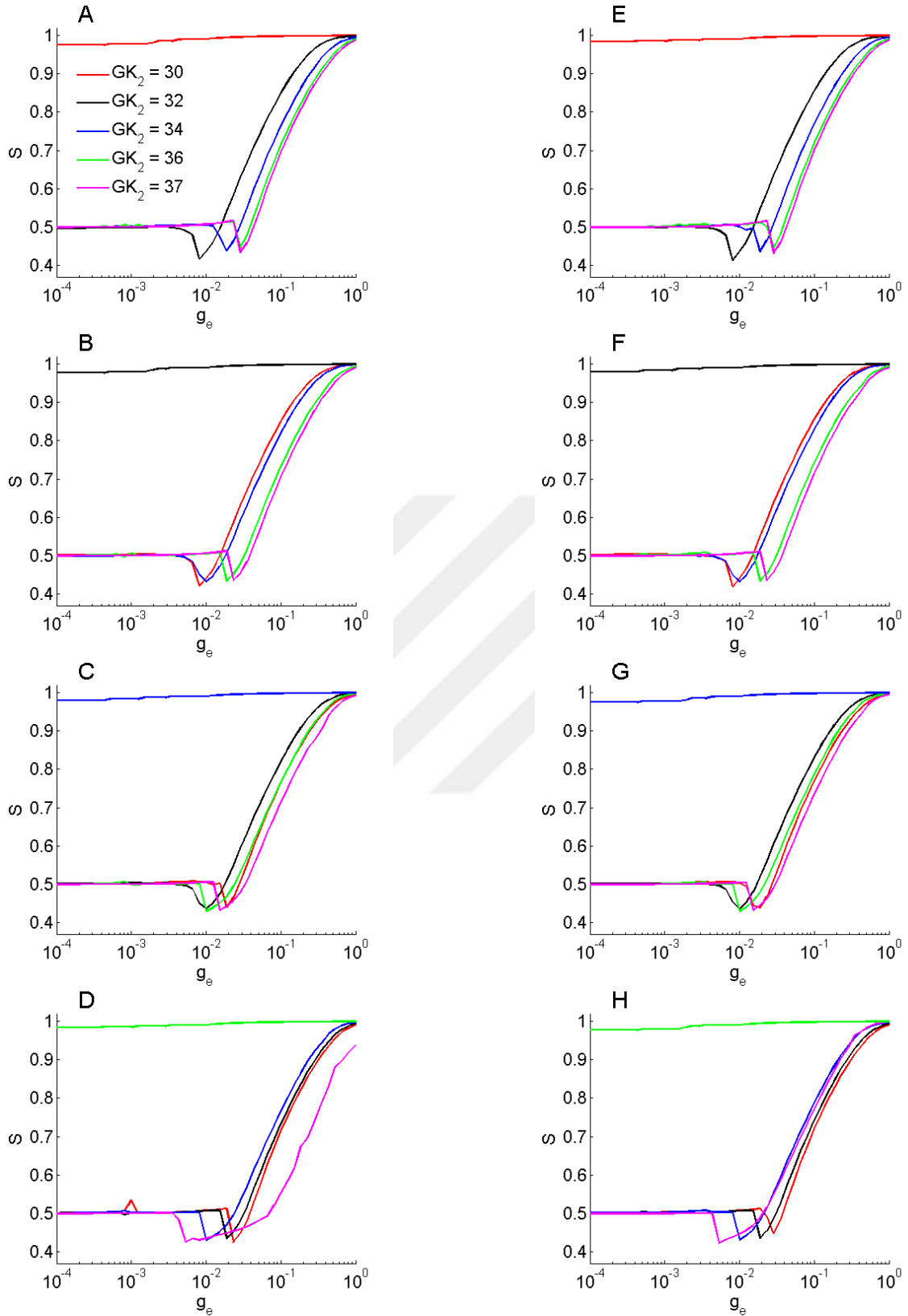
İlk olarak farklı uyarılabilirlik seviyelerinde çalışan N1 ve N2 nöronlarında potasyum kanal iletkenlikleri sistematik bir biçimde değiştirilmiş, elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak sistem senkronizasyonu ölçülmüştür. Nöronlardan N2 uyarılabilir durumda iken ($I_2 = 6.2$) sürekli ateşleyen birinci nörona (N1) ait potasyum kanal iletkenliği düşük değerlerde olduğunda (Şekil 4.6A-B) ise, ikinci nöronun artan potasyum iyon kanal iletkenliği G_{K2} değerleriyle senkronizasyon seviyesinin her durumda aynı şekilde değiştiği ve G_{K2} değişimine paralel olarak senkronizasyon durumunun sistemde değişmesi ve tam olarak sağlanması için monoton artan yüksek iletkenlik seviyelerine gereksinim olduğu anlaşılmaktadır. Ancak birinci nöron için $G_{K1} = 32$ iken, özellikle ikinci nöronun potasyum iletkenliği düşük G_{K2} değerlerinde olursa, senkronizasyonun sinaptik iletkenliğe bağlı olarak $G_{K1} = 30$ durumuna kıyasla daha kolay gerçekleştiği gözlenmiştir. Diğer taraftan nispeten daha yüksek G_{K1} değerlerinde az önce yaptığımız monoton artış tespitinin artık geçerli olmadığı anlaşılmaktadır. Şöyle ki, birinci nöron için $G_{K1} = 34$ iken ikinci nöronun potasyum kanal iletkenliği düşük G_{K2} değerlerinden yüksek değerlere çıkarıldığında nöronal senkronizasyonun sinaptik iletkenliğe bağlı olarak önce kolaylaştığı ve $G_{K2} > 32$ değerleri için tekrar zorlaştığı gözlenmiştir. Benzer durumu $G_{K1} = 36$ değeri içinde söylemek mümkündür. Fakat bu durumda yüksek potasyum iletkenliğinden dolayı tüm sistem senkronizasyona daha hızlı ve daha kolay girmektedir.



Şekil 4.6 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_K 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği (G_{K2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.2$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$.

Şekil 4.6E-H'de gösterildiği üzere her iki nöron da farklı içsel frekanslarda sürekli ateşleyen durumda seçilip farklı uyarılabilirlik seviyelerine sahip iken ($I_1 = 6.8$ $I_2 = 6.3$), sistemin senkronizasyon davranışı Şekil 4.6A-D'de gösterilen durumlara benzer olmuştur. Ancak her iki nöronun da farklı frekanslarda sürekli ateşleyen tipte olması senkronizasyonun sinaptik iletkenliğe bağlı olarak sağlanmasını güçleştirmiştir.

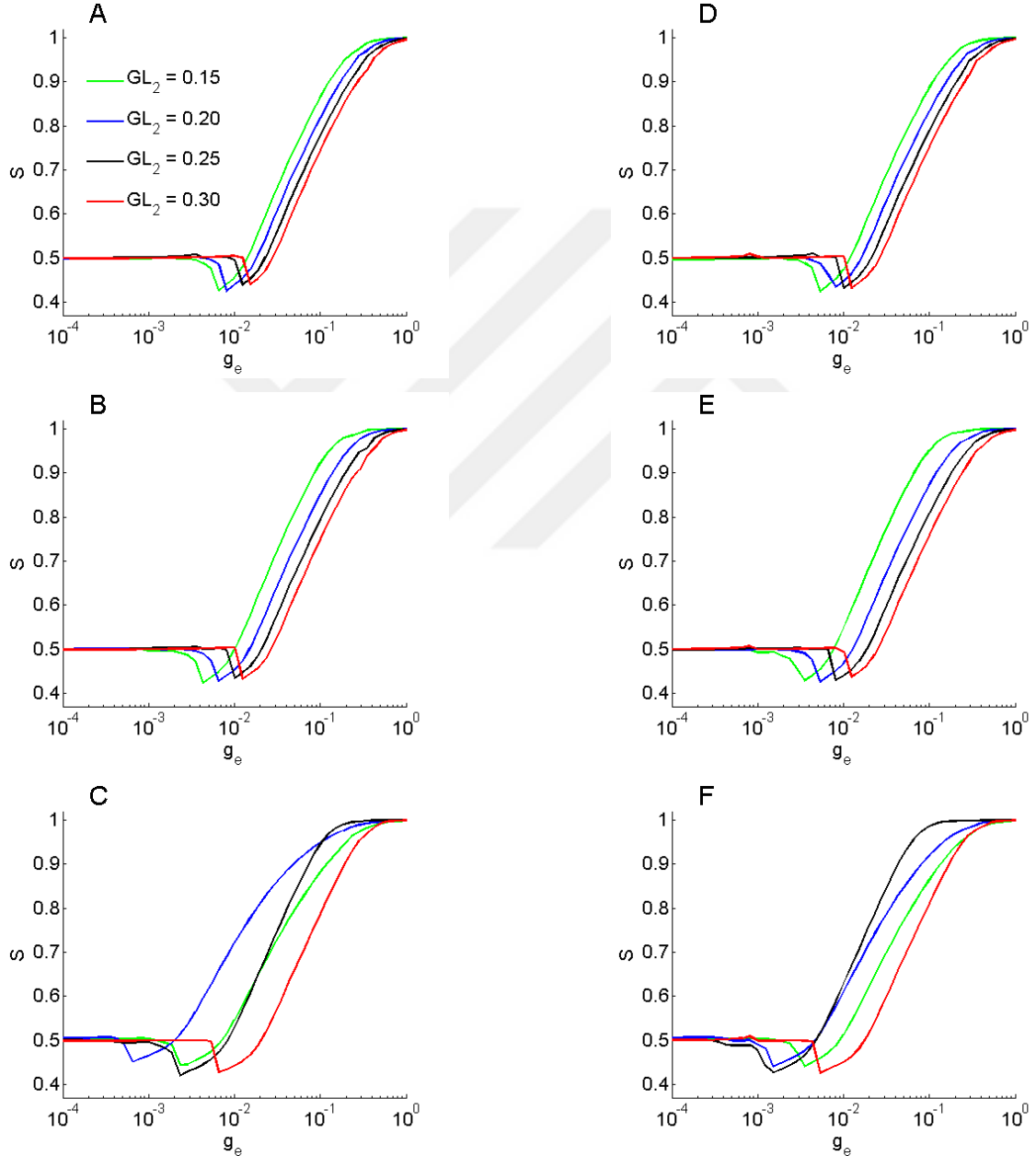
Çalışmamızın bu kısmında aynı uyarılabilirlik seviyelerine sahip N1-N2 nöronlarında potasyum kanal iletkenlik seviyeleri sistemli bir şekilde değiştirilmiş, elektriksel sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak senkronizasyon sonuçları elde edilmiştir. Bu sonuçlar Şekil 4.7'da sunulmuştur. Nöronlardan her biri sürekli ateşlemeler yaptıkları durumlarda ($I_1 = I_2 = 6.3$ ve $I_1 = I_2 = 6.3$), potasyum iletkenliklerindeki değişim göz önüne alındığında sinaptik iletkenlik ile senkronizasyonun sağlanması arasındaki ilişki bakımından her bir farklı durumunun senkronizasyon üzerine etkisi birbirine çok yakın ve benzer eğilimde olmaktadır. Yalnız buradaki tabloyu her iki nöronunda iletkenliğinin aynı olduğu nöron çiftleri farklılaştırmaktadır. Bu durumlarda nöronal sistemin tam bir homojenliğe sahip olduğu hatırlanmalıdır. Sonuçlar incelendiğinde ilk bakışta bile sistemin sinaptik iletkenliğe bağlı olarak çok kolay bir şekilde senkronize olabildiği anlaşılmaktadır. Şekil 4.7A-D ve Şekil 4.7E-H kıyaslanarak nöronal uyarılabilirlik seviyesinin artışına bakıldığında ise senkronizasyonun oluşması için nöron çifti hemen hemen aynı seviyede sinaptik iletkenliğe ihtiyaç duyduğu açık olarak görülmektedir.



Şekil 4.7 Aynı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_K 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği (G_{K2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I_1 = 6.3$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.8$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$.

4.3.3 Sızıntı İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi

Sinir hücre membranında iyon akımları sodyum ve potasyum gibi iyon kanallarındaki iyon kapı hareketleri ile oluşur. Seçici geçirgen olan membran aynı zamanda bazı serbest iyon geçişlerine de izin verir. Aşağıda sızıntı akımı olarak tanımlanan sızıntı iyon kanal iletkenliklerinin senkronizasyona etkisi incelenmiştir.

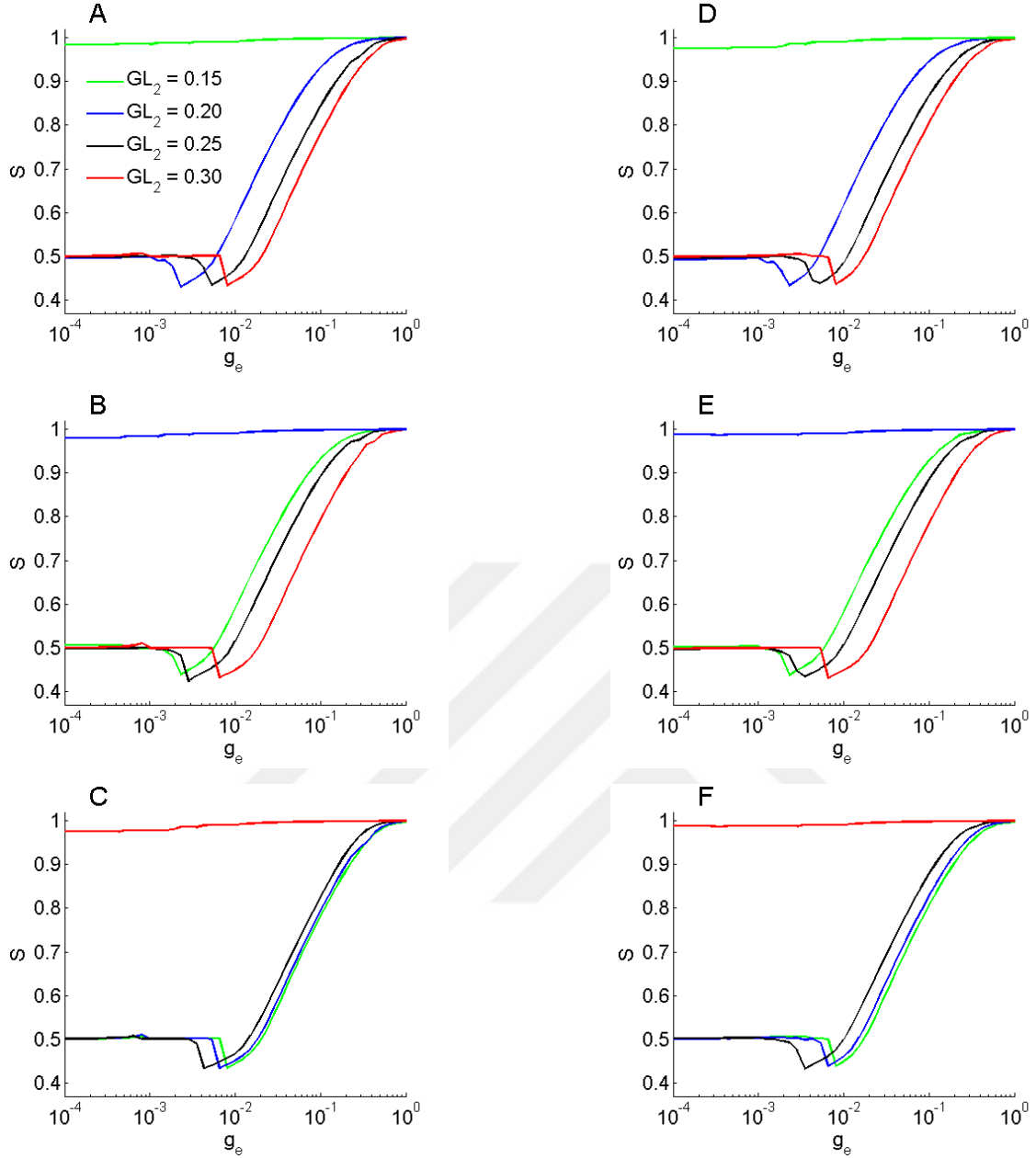


Şekil 4.8 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_L 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait G_{L2} parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.2$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$.

Öncelikle farklı uyarılabilirlik durumunda nöronlarda sızıntı iyon kanal iletkenliği değiştirilerek, sistemin senkronizasyonu ölçülmüştür. Nöronlardan N2 için bias akımı $I_2 = 6.2$ alınıp uyarılabilir olduğu düşünüldüğünde ve birinci nörona ait sızıntı kanal iyon iletkenliği düşük değerlerde olduğunda ($G_{L1} = 0.15$), ikinci nöron N2 için artan G_{L2} değerleriyle senkronizasyon seviyesinin her durumda hemen hemen aynı şekilde değiştiği ve G_{L2} değişimine paralel olarak senkronizasyon için artan yüksek iletkenliğe gereksinim olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 4.8A). Bu durumun aynı şekilde N1-N2 nöronlarından ikisinin de farklı uyarılabilirlik seviyesinde ve her ikisinin de kendiliğinden ateşlemeler yaptığı durumunda da (Şekil 4.8D) gerçekleştiği görülmüştür.

Nöronlardan biri (N2) dinlenim halinde ($I_2 = 6.2$) diğeri de pacemaker iken ($I_1 = 6.8$), birinci nörona ait sızıntı kanal iyon iletkenliği $G_{L1} = 0.20$ seviyesinde ise, seçilmiş olan ikinci nöron için artan G_{L2} değerleriyle senkronizasyon seviyesinin yine her durumda aynı eğilimle değiştiği anlaşılmaktadır (Şekil 4.8B). Bu durumun aynı şekilde nöronlardan ikisinin de kendiliğinden ateşlemeler yaptığı durumunda da benzer olduğu görülmüştür (Şekil 4.8E). Ancak her iki durum için $G_{L1} = 0.15$ olduğu seviyeye göre iletkenlik seviyesindeki monoton artışın biraz daha erken, sinaptik iletkenlik bakımından kolaylaştırılmış olarak gerçekleştiği gözükmektedir.

Son olarak $G_{L1} = 0.30$ iken nöronlardan birinin hem suskun halde olduğu ($I_1 = 6.8, I_2 = 6.2$) ve hem de her ikisinin kendiliğinden ateşlemeler yaptığı durumlarda ($I_1 = 6.8, I_2 = 6.3$), $G_{L2} = 0.25$ değerinde olduğu zaman nöron çifti için sistem senkronizasyonunun hızlı bir şekilde sağlandığı, ancak diğer farklı G_{L2} değerleri için yüksek iletkenlik seviyesine ihtiyaç duyduğu gözükmektedir.



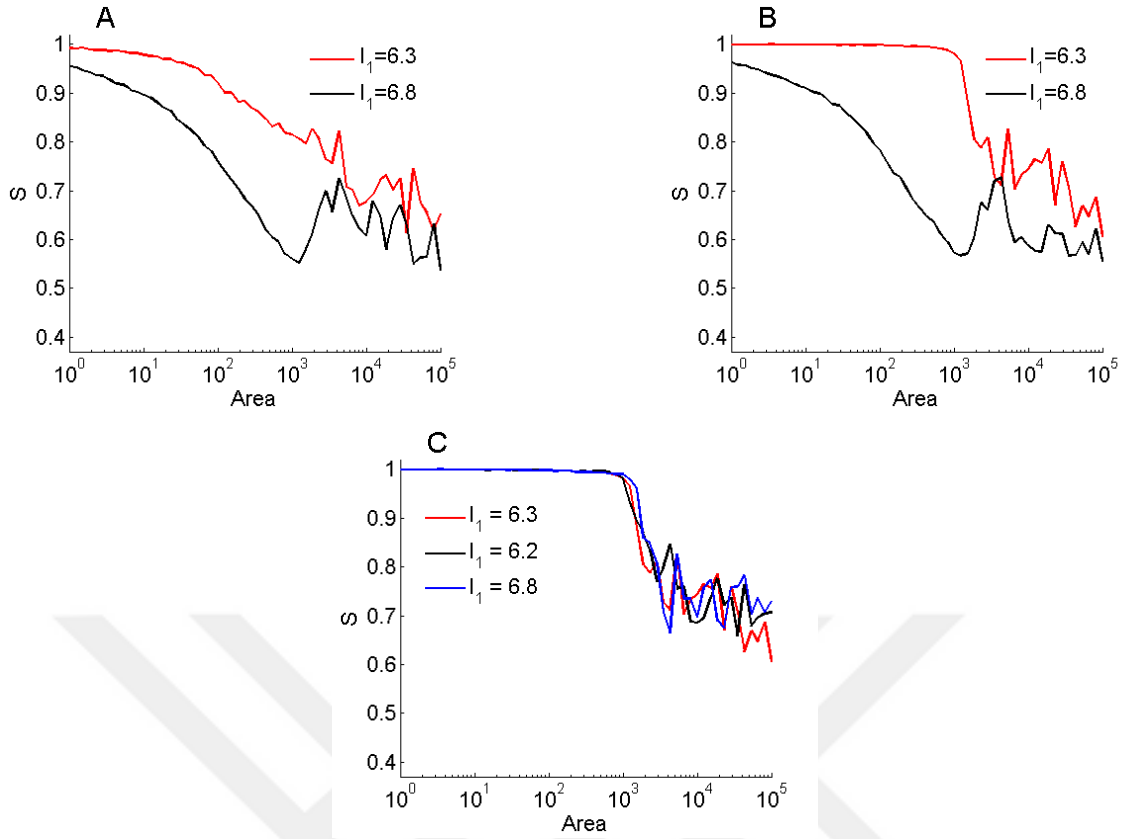
Şekil 4.9 Aynı uyarılabilirlik durumuna sahip iki nöron çiftinde elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_L 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait G_{L2} parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.3$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.8$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$.

Sızıntı akımı kanal iletkenliğinin senkronizasyona etkisini incelediğimiz bu son adımda Şekil 4.9'de sunulan grafikler elde edilmiştir. Aynı uyarılabilirlik seviyelerine sahip nöronlarda sızıntı akımı kanal iletkenliği sistemli bir şekilde değiştirilmiştir. Elektriksel sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak N1-N2 nöronlarının senkronizasyonu ölçülmüştür. Nöronlardan her biri kendiliğinden sürekli ateşlemeler yaptıkları durumlarda ($I_1 = I_2 = 6.3$ ve $I_1 = I_2 = 6.8$ olarak belirlenen her iki sütunda), sızıntı iyon kanal iletkenliklerindeki değişim göz önüne

alındığında her bir farklı durumun senkronizasyon üzerine etkisi benzer şekilde olmaktadır. Yani örneğin Şekil 4.9B ve E'de $G_{L1} \neq G_{L2}$ durumlarında iletkenliğin senkronizasyona etkisi hemen hemen aynıdır. Yalnız buradaki senkronizasyon durumunu her iki nöronunda iletkenliğinin aynı olduğu homojen yapıdaki nörodevreler iyileştirmektedir. Bu durumlarda nöronal sistemin çok kolay bir şekilde senkronize olduğu gözükmektedir. Nöronal uyarılabilirlik seviyesinin artışına bakıldığında ise senkronizasyonun oluşması için, hemen hemen aynı seviyede sinaptik iletkenliğe ihtiyaç duyulmaktadır.

4.4 İYON KANAL GÜRÜLTÜSÜ ETKİSİ ALTINDA SENKRONİZASYON

Sinir sistemi canlı bir yapı olduğundan deterministik olarak çalışması mümkün değildir. Aksine bu karmaşık sistem stokastik proseslerle hayati fonksiyonlarını yerine getirmektedir. Söz konusu bu prosesler nöronal gürültü kaynaklarıdır. Literatürde kullanılan başlıca nöronal gürültü kaynağı iyon kanal gürültüsüdür. İyon kanal gürültüsü membranın seçici geçirgen özelliğinden dolayı, kanallar üzerinden iyon geçişleri sırasında, kanal kapakçıklarının rastgele açılıp kapanmasıyla meydana gelen bir gürültü çeşididir. Model bölümünde de belirtildiği gibi iyon kanalları sinir hücre membranında eşit olarak belirli bir yoğunlukta dağılmışlardır. Her bir iyon kapısının açılıp kapanma hızı aynı olduğu halde nöron boyutu olarak küçük bir membran alanına sahip olması halinde iyon kapı sayısının az olması anlamına gelir. Bu durumda rasgele iyon kapı hareketleri arasında standart sapma yüksek olacaktır. Ancak tam tersi bir durumda büyük membran alanına sahip bir nöron söz konusu olduğunda ise iyon kapı sayısı da aynı oranda büyük olacaktır. Büyük miktarda rasgele iyon kapı hareketi sırasında standart sapma miktarı ters oranda düşecektir. Bahsedilen bu standart sapma miktarı nöron membranında iyon kanalları tarafından meydana gelen gürültünün şiddetini tarif etmektedir. Çalışmamızın bu adımında hücre membran alanına göre değişen iyon kanal gürültüsünün nöron çifti sistemimizdeki senkronizasyonuna etkisini araştıracağız.



Şekil 4.10 Elektriksel sinapslarla bağlı nöronal sistemde farklı uyarılabilirlik durumlarında iyon kanal gürültüsünün senkronizasyona etkisi. Diğer sistem parametreleri (A) $I_2 = 6.2$, (B) $I_2 = 6.3$, (C) $I_2 = I_1$, ve $g_e = 0.01$.

Bu amaçla, incelenen nöron çiftinde farklı uyarılabilirlik durumlarında hücrelerin senkronizasyon değişimlerine bakılmıştır. Kanal gürültüsü şiddetini ayarlamak için kullanılan alan büyüklüğünün bir fonksiyonu olarak elde edilen sonuçlar Şekil 4.10'de verilmiştir.

Öncelikle sadece ikinci nöronun (N2) uyarılabilir olduğu durumda ($I_2 = 6.2$) nöronlar arasındaki iletişimin nispeten yüksek elektriksel kuplaj şiddetine ($g_e = 0.01$) sahip olduğu varsayılmıştır (Şekil 4.10A). Kanal gürültüsüne bağlı olarak senkronizasyon ölçüldüğünde, nöronal devrenin düşük gürültü seviyelerinde hiçbir şekilde senkronize olamadığı görülmüştür. Daha yüksek frekanslarda ateşleyen ($I_1 = 6.8$) bir nöron komşu olarak getirilirse, nöronal devremizin senkronizasyonunun ancak yüksek gürültü seviyelerinde yine güçlükle sağlanabildiği anlaşılmaktadır. Eğer komşu nöron $I_1 = 6.3$ değerinde, kritik uyarılabilirlik seviyesine de yakın noktada bir uyarılabilirliğe sahipse, nöronal sistemimizin artan gürültü değerlerinde senkronizasyonunun sürekli artarak oldukça büyüdüğü görülmektedir.

Daha sonra N2 için $I_2 = 6.3$ alınarak nöronun kendiliğinden sürekli ateşlemeler yaptığı düşünülmüştür. Bu durumda yine nöronal sistemimizin düşük gürültü seviyelerinde hiçbir şekilde senkronize olamadığı görülmüştür. Nispeten yüksek uyarılabilirliğe sahip komşusu olduğunda ($I_1 = 6.8$) ise yüksek gürültü olsa bile senkronizasyonun sağlanmasının güç olduğu anlaşılmaktadır. Ancak komşu nöron da $I_1 = 6.3$ uyarılabilirlik seviyesine sahipse nöronlar arasındaki senkronizasyonun düşük gürültü seviyelerinin hemen ardından kolaylıkla sağlanabildiği bulunmuştur (Şekil 4.10B).

Son olarak her iki nöronun uyarılabilirlikleri eşit olduğunda, bias akım değerleri ne olursa olsun sistemin kanal gürültüsüne bağlı olarak yüksek membran alanı değerlerinde senkronizasyonun elde edilemediği, ancak orta büyüklükte ve küçük membran alanlarına gidilirken hızlıca senkronize olabildiği görülmüştür (Şekil 4.10C). Buradan homojen yapıdaki nöronal sistemde senkronizasyon için uyarılabilirlik seviyesinin çok fazla öneminin olmadığı, ancak nispeten yüksek kanal gürültüsüne ihtiyaç duyulduğu sonucuna çıkarılabilir.

BÖLÜM 5

KİMYASAL SİNAPSLARLA BAĞLI NÖRONLARIN SENKRONİZASYONU

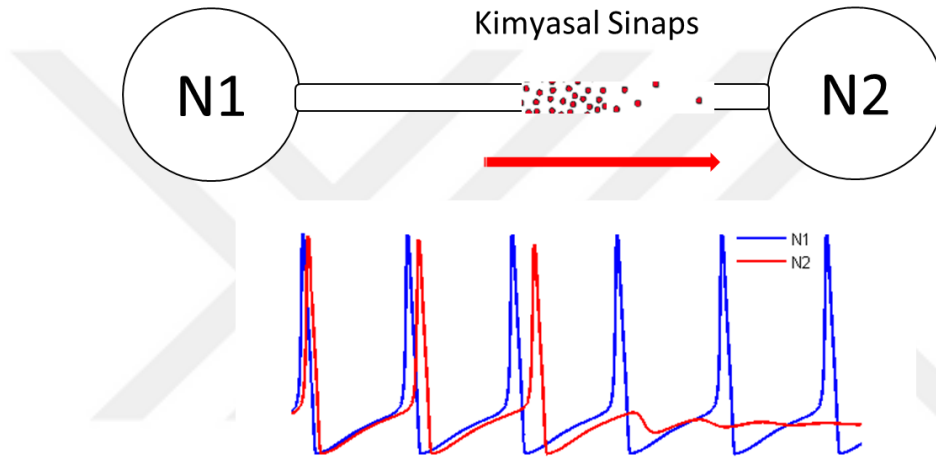
Sinir sisteminde bulunan fonksiyonel nöron gruplarında normal bir işleyişin sağlanması için elektriksel ve kimyasal sinapsların dengeli bir konfigürasyonla dağıldıkları düşünülmektedir. Bunun sebebi ise iki özel sinaps yapısının birlikte buldukları noktalarda yapıcı etkiler ortaya koyduklarının tespit edilmiş olmasıdır.

Elektriksel sinapslar, genel olarak hızlı etki-tepki olaylarının gerçekleştiği ve sinaptik gecikmenin ihmal edilebilir derecede küçük olduğu canlı işlemleriyle ilişkilidir. Kimyasal sinapslarda ise kimyasal vericiler (nörotransmitter maddeler) bilgi iletim mekanizmasına aracılık eder. Morfolojik ve elektrofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanan içsel bir sinaptik gecikme olduğundan, genellikle hızlı tepki gerektirmeyen fonksiyonlarda rol oynarlar. Elektriksel sinapslarda lineer ve potansiyel zıplama şeklinde gerçekleşen sinaptik haberleşme, kimyasal sinapslarda çok daha karmaşık elektrokimyasal tepkimelere dayanarak gerçekleşir.

Elektriksel sinapslarla lineer olarak bağlanmış sinir ağlarında yapılan çalışmalar, son zamanlarda büyük ölçüde popülerlik kazanmıştır. Çünkü elektriksel sinapslar, senkronizasyonun başlangıcı için basitçe anlaşılabilir ve öngörülebilir bir senaryo sağlar. Bunun arkasındaki temel fikir olarak, nöronların elektriksel sinapslar ile haberleşmesinde, sinaptik iletkenliğin artırılmasının senkron davranışa yol açması yatmaktadır. Böylesine bir ilişkiye dayanarak nöronlar ne kadar senkronize olursa, kendi aralarında o kadar fazla bilgi değiş tokuş edebildiği söylenebilir (Baptista 2005). Öte yandan, kimyasal sinapslarla birleşmiş nöron ağlarında bu ilişki hala araştırılmaya muhtaçtır. Böyle bir sinaps yapısı nöronal dinamikleri değiştirebilir, çünkü kimyasal sinapsın kendisi nörotransmitter sentezi, salınımı, difüzyonu ve geri dönüşüm mekanizmalarıyla karmaşık dinamik bir sistemdir. Bu bölümde birbiriyle kimyasal sinaps yapısıyla bağlı nörodevrelerde senkronizasyon koşulları araştırılmıştır. Nöronal sistem Şekil 5.1'de şematize edilmiştir. N1-N2 nöronlarının

oluşturduğu elektriksel aktiviteler arasındaki korelasyon ölçümü için senkronizasyon parametresi hesabı yapılmıştır.

Bu bölümde de ilk olarak nöronal aktivitenin başlatılması için kritik öneme sahip olan uyarılabilirliğin senkronizasyona etkisini inceledik. Öncelikle sabit ve aynı başlangıç koşullarıyla yaptığımız çalışmayı rastgele başlangıç koşulları altında da tekrarlayarak uyarılabilirliğin senkronizasyona etkisinin kararlılığını gözlemledik. Sonraki adımlarda yine G_{Na} , G_K ve G_L iyon kanal iletkenliklerinin senkronizasyon üzerindeki rollerini araştırdık. Son olarak, iyon kanal gürültüsünün senkronizasyon üzerinde yapıcı etkisi olup olmadığını gözlemledik.

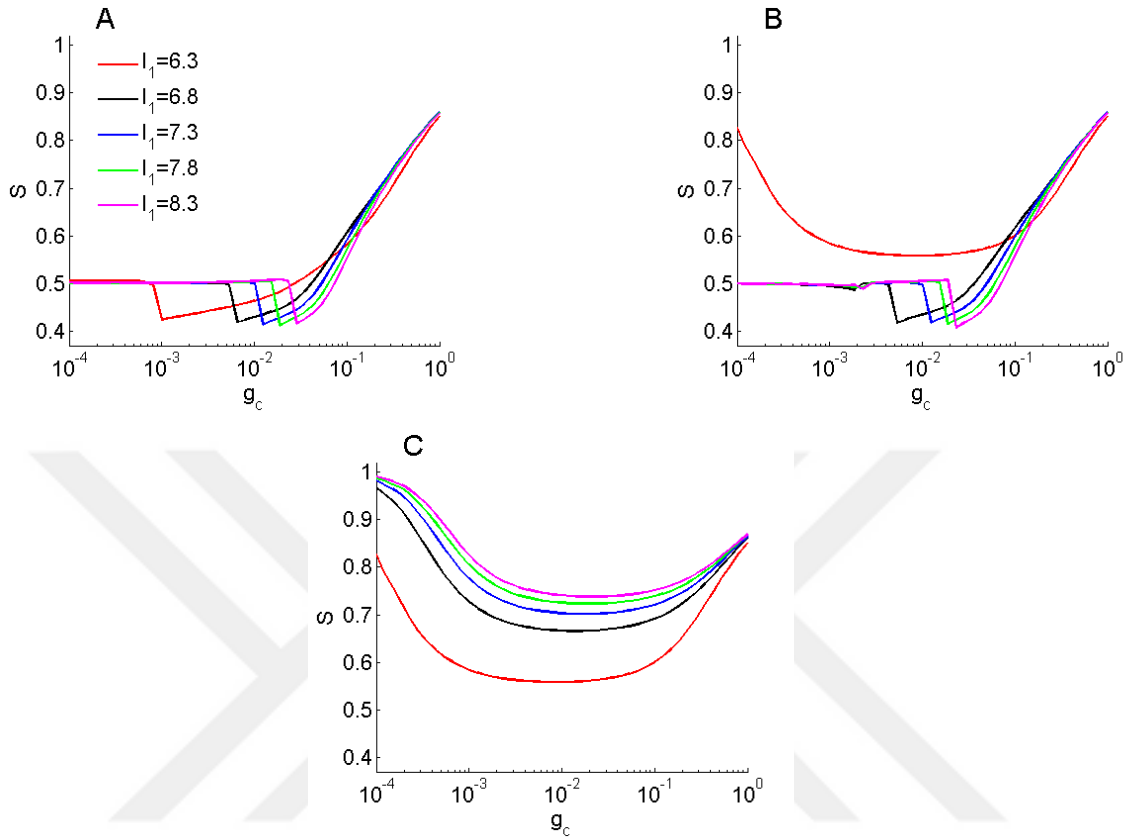


Şekil 5.1 N1 ve N2 etiketleriyle gösterilen nöron çiftinde kimyasal sinaps bağlantısının şematik gösterimi ve iki nörona ait nöronal aktiviteyi temsil eden örnek membran potansiyellerinin çizimi.

5.1 NÖRONLARIN UYARILABİLİRLİĞİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ

Nöron uyarılabilirliği sinir sistemini oluşturan her bir altyapı, fonksiyonel grup ve daha küçük nörodevrelerde aktivite oluşumu ve iletilmesi ya da yayılması için gerekli biyofiziksel bir olgudur. Nöronlar arasındaki bağlantılar sinaptik yapı çeşidi yönünden incelendiğinde kimyasal sinapsların elektriksel sinapslara kıyasla oldukça fazla miktarda oldukları da bilinmektedir. Lineer (elektriksel) sinaps mekanizmasından öte, karmaşık bir iletim sisteminin olduğu kimyasal sinapslardan oluşan bağlantılılığa sahip nörodevrelerde senkronizasyonun oluşması için uyarılabilirliğin etkisine bakılması önemlidir. Bu kapsamda, incelenen nöron çiftinde homojen ya da heterojen uyarılabilirliklere sahip N1-N2 hücrelerinin senkronizasyon durumları

kimyasal sinaptik iletkenlik seviyesinin bir fonksiyonu olarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.2’de gösterilmiştir.



Şekil 5.2 Başlangıç koşulları aynı olan kimyasal sinapslarla bağlı nöron çiftinde sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarının senkronizasyona etkisi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi (I_1) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I_2 = 6.2$, (B) $I_2 = 6.3$, ve (C) $I_2 = I_1$.

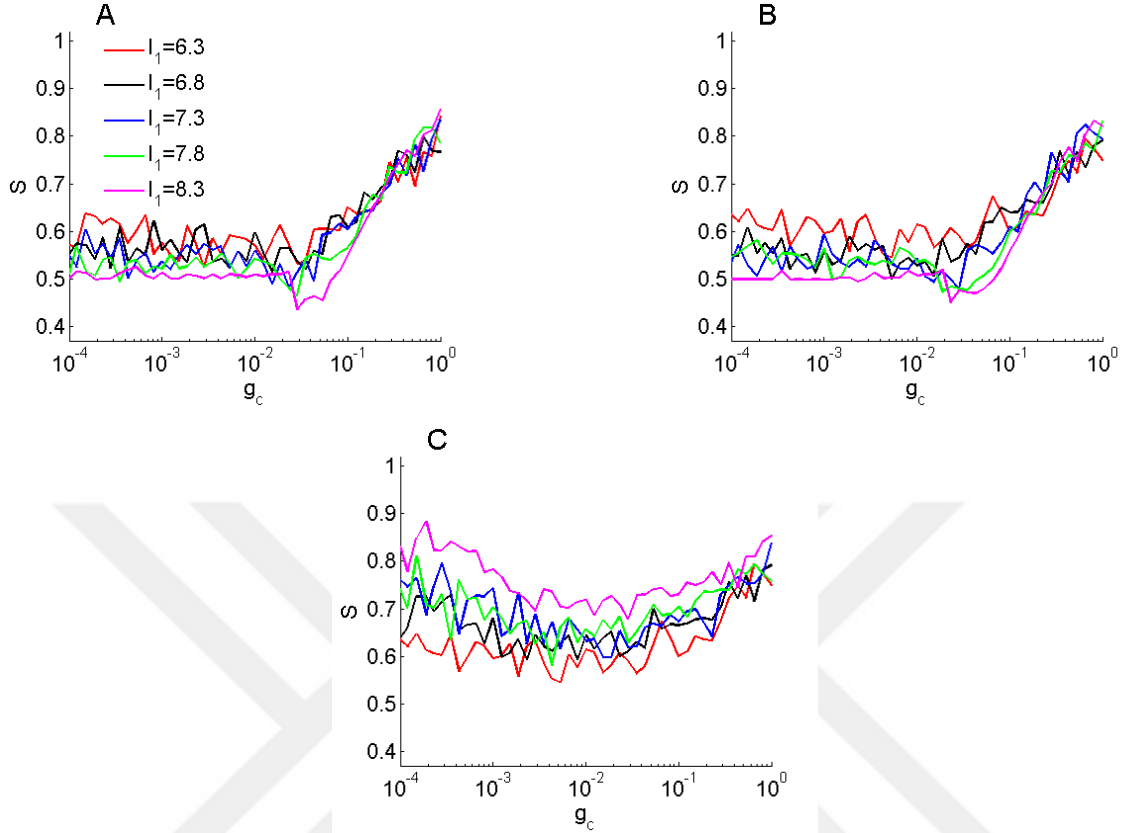
Öncelikle bu sistemde N2 nöronunu uyarılabilir kabul edip $I_2 = 6.2$ alınmıştır (Şekil 5.2A). Bu durumda nöronlar arasındaki iletişim kimyasal (nörotransmitter) salınımına bağlı olduğu için yavaştır. Sistemin senkronizasyonu ölçüldüğünde ise, nöronal devrenin yüksek kimyasal sinaptik iletkenlik değerlerinde bile tam senkronizasyon durumuna ulaşmasının mümkün olmadığı görülmüştür. Şekil 5.1’de temsili gösterimi yapılan nöronal sistemde de görüldüğü üzere sinaptik iletim kimyasal madde salınımı, difüzyonu ve hedef nörona ulaşması mekanizmalarını içerdiğinden tek yönlüdür. Uyarıcı tipte kimyasal sinapslar kullanılmasına rağmen yüksek sinaptik iletkenlik seviyelerinde dahi senkronizasyonun oluşmaması ilginç gelmektedir. Bunun yanında, ayrıca N1 nöronuna ait nöronal uyarılabilirlik seviyesinin I_1 artışıyla senkronizasyon durumlarındaki değişikliği gözlemlemek için gerekli sinaptik

iletkenlik seviyesinin de arttığı anlaşılmaktadır. Ancak maksimum korelasyon derecesine ulaşma hızlarının uyarılabilirlik seviyesi I_1 ile ters orantılı değiştiğini söylenebilir.

Sonrasında N2 nöronuna ait bias akımı $I_2 = 6.3$ alınmıştır. Böylece uyarılabilir değil, sürekli ve düzenli ateşlemeler yapan bir nöronal durum (pacemaker) düşünülmüştür (Şekil 5.2B). Bu durumda uyarılabilirlik seviyeleri eşit olan ($I_1 = I_2 = 6.3$) nöron çiftinin tam senkronizasyonun oluşması için uyarılabilirlik ve artan iletkenlik seviyeleri yeterli olmasa da, diğer farklı I_1 değerlerine kıyasla özellikle düşük ve yüksek iletkenlik seviyelerinde senkronize olmaya daha eğilimli bir davranış sergilediği görülmüştür. Ancak N1 birinci nöron için uyarılabilirlik seviyesinin farklı olduğu durumlarda ($I_1 > 6.3$) N2 ikinci nöronun uyarılabilir olduğu durumla oldukça benzer şekilde senkronizasyon fonksiyonları elde edilmiştir ve uyarılabilirlik seviyesi artsa da tam senkronizasyon için yeterli koşul sağlanamamıştır.

Diğer taraftan her iki nöronun (N1-N2) uyarılabilirlikleri eşit alındığında ise değerleri ne olursa olsun sistemin iletkenliğe bağlı olarak önce artan yüksek korelasyonla senkronize davranış sergilediği, daha sonra artan iletkenlik seviyelerinde bu korelasyon düşerek asenkron bir sistem davranışının ortaya çıktığı ve son olarak yüksek iletkenliklerde senkronize davranışın yeniden elde edilebildiği görülmüştür (Şekil 5.2C). Bu değişikliğin altında yatan mekanizma sinaptik iletim yönünün tek taraflı olması ve iki nöronlu sistemde komşulardan yalnızca birinin diğerinde oluşan elektriksel aktiviteden etkileniyor olmasıdır. Artan I_1 değerleriyle maksimum ve minimum senkronizasyon seviyeleri arasındaki farkın azaldığı bir başka bulgudur. Bu noktadan hareketle, elektriksel sinapsta olduğu gibi kimyasal sinapsta da, nöronal senkronizasyon için uyarılabilirlik seviyesi ve homojenliğinin büyük bir öneme sahip olduğu çıkarılabilir.

5.2 BAŞLANGIÇ KOŞULLARININ SENKRONİZASYONA ETKİSİ



Şekil 5.3 Başlangıç koşulları rastgele olan nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarının senkronizasyona etkisi. Birinci nörona ait uyarılabilirlik parametresi (I_1) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A) $I_2 = 6.2$, (B) $I_2 = 6.3$, ve (C) $I_2 = I_1$.

Çalışmamızda kullanılan sistem deterministik olup başlangıç koşullarından da etkilenmesi durumu söz konusudur. O yüzden bu adımda nöronal sistemimizi oluşturan diferansiyel denklemlerde kullanılan global değişkenlerin rastgele başlangıç koşulları altında uyarılabilirlik parametresinin senkronizasyona etkisini inceledik. N1-N2 nöron çiftinde homojen ya da heterojen uyarılabilirliklere sahip hücrelerin sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak elde edilen senkronizasyon durumları sonuçları Şekil 5.3’de sunulmuştur.

İlk olarak N2 için $I_2 = 6.2$ seçilmiş, dinamik olarak hücrenin uyarılabilir durumu düşünülmüştür (Şekil 5.3A). Bu durumda, nöronal sistemin sinaptik iletkenliğe bağlı olarak senkronizasyon fonksiyonunun tolere edilebilecek bir seviyede rastgelelik sergilediği görülmektedir. Bölüm 5.1’de görüldüğü gibi yine nöronal devre tam bir senkronizasyona ulaşamamıştır. Bu şekliyle rastgele başlangıç koşulları ile sistemi başlatmanın sabit seçilen başlangıç koşullarına benzer etkileri olduğu söylenebilir.

İkinci olarak Şekil 5.3B’de bias akımı $I_2 = 6.3$ alınıp pacemaker nöron çiftleri oluşturulduğunda senkronizasyonu oluşma biçimi yine tolere edilebilirdir ve sabit başlangıç koşullarına sahip nöron çiftinde olduğu gibidir. Ancak aynı uyarılabilirlikteki nöron çiftinde ($I_1 = I_2 = 6.3$) rastgele başlangıç koşullarının etkisi ile senkronizasyonun yüksek iletkenliklerde nispeten arttığı fakat düşük iletkenlik seviyelerinde senkronize davranışın yok olduğu görülmektedir.

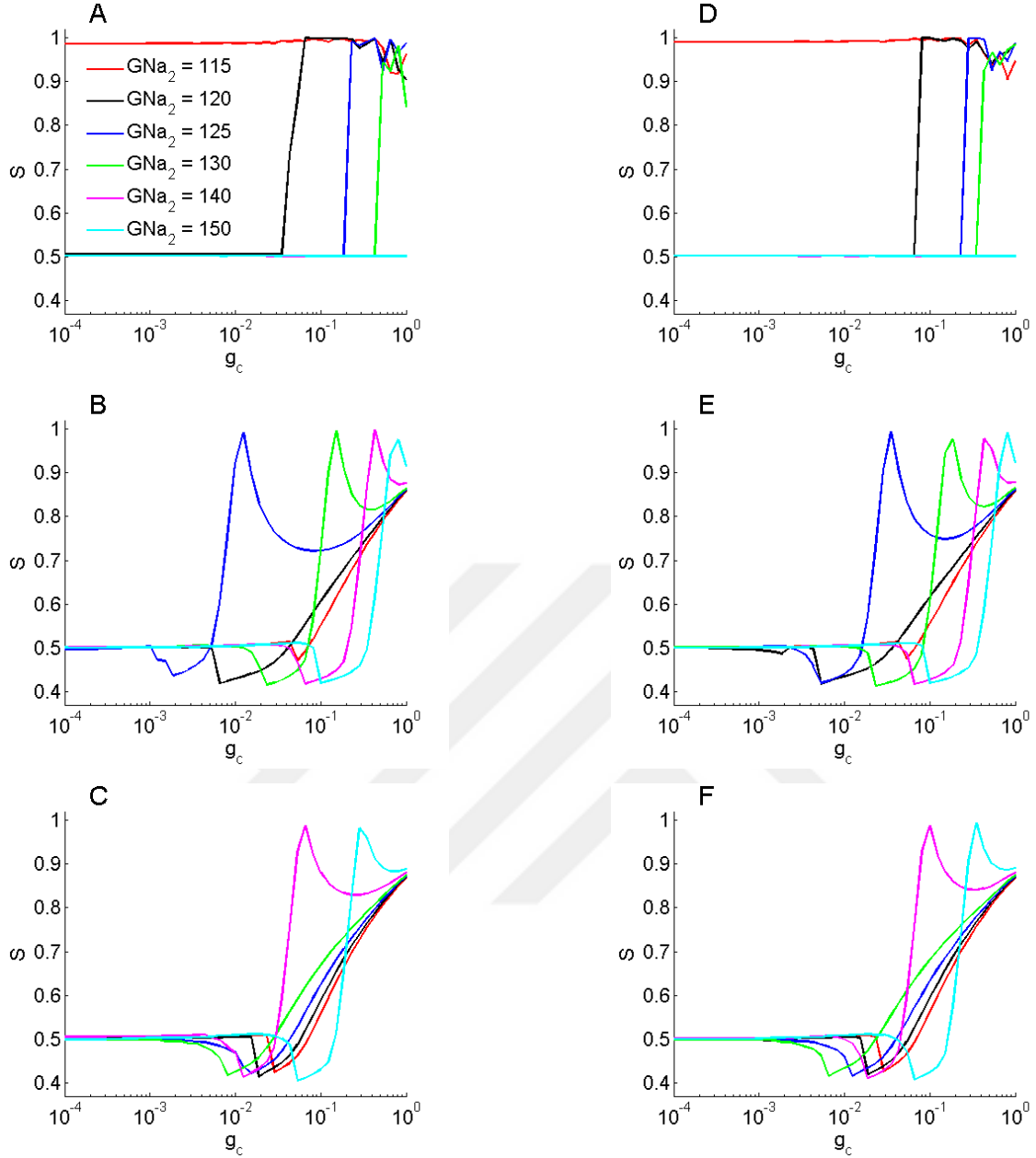
Son olarak N1-N2 nöron çiftine ait uyarılabilirlik değerleri eşit olan nöronal sistemde uyarılabilirlik seviyelerinin senkronizasyona etkileri birbirlerine göre üstünlükleri ayırt edilemeyecek şekilde oluşmaktadır (Şekil 5.3C). Ancak uyarılabilirliklerin en düşük ($I_1 = I_2 = 6.3$) ve en yüksek ($I_1 = I_2 = 6.8$) değerleri göz önüne alındığında senkronizasyonun da genel olarak paralel bir şekilde değiştiği anlaşılmaktadır.

Başlangıç koşulları rastgele alındığında uyarılabilirlik parametresinin senkronizasyona etkisi homojen veya heterojen nöronal sistemlerde hemen hemen aynı trendde gerçekleşmiştir. Tolere edilebilir bir dalgalanma gözlenmiştir.

5.3 İYON KANAL İLETKENLİKLERİNİN SENKRONİZASYONA ETKİSİ

5.3.1 Na⁺ İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi

Hodgkin-Huxley modelindeki sodyum iyon akımı, sodyum kanal iletkenliği ve karakteristik sodyum ters potansiyel ile hedef nöron membran potansiyeli arasındaki farkın fonksiyonudur. Bu kısımda kimyasal sinaptik bağlantıyla bağlı nöronal sistemde sodyum kanal iletkenliklerinin senkronizasyona etkileri araştırılmıştır. Bunun için sabit ve aynı başlangıç koşulları altında farklı uyarılabilirlik (I), değişen sodyum kanal iletkenlikleri (G_{Na}) durumları ele alınarak, kimyasal iletkenlik seviyesinin (g_c) bir fonksiyonu olarak senkronizasyon parametresi ölçülmüştür.

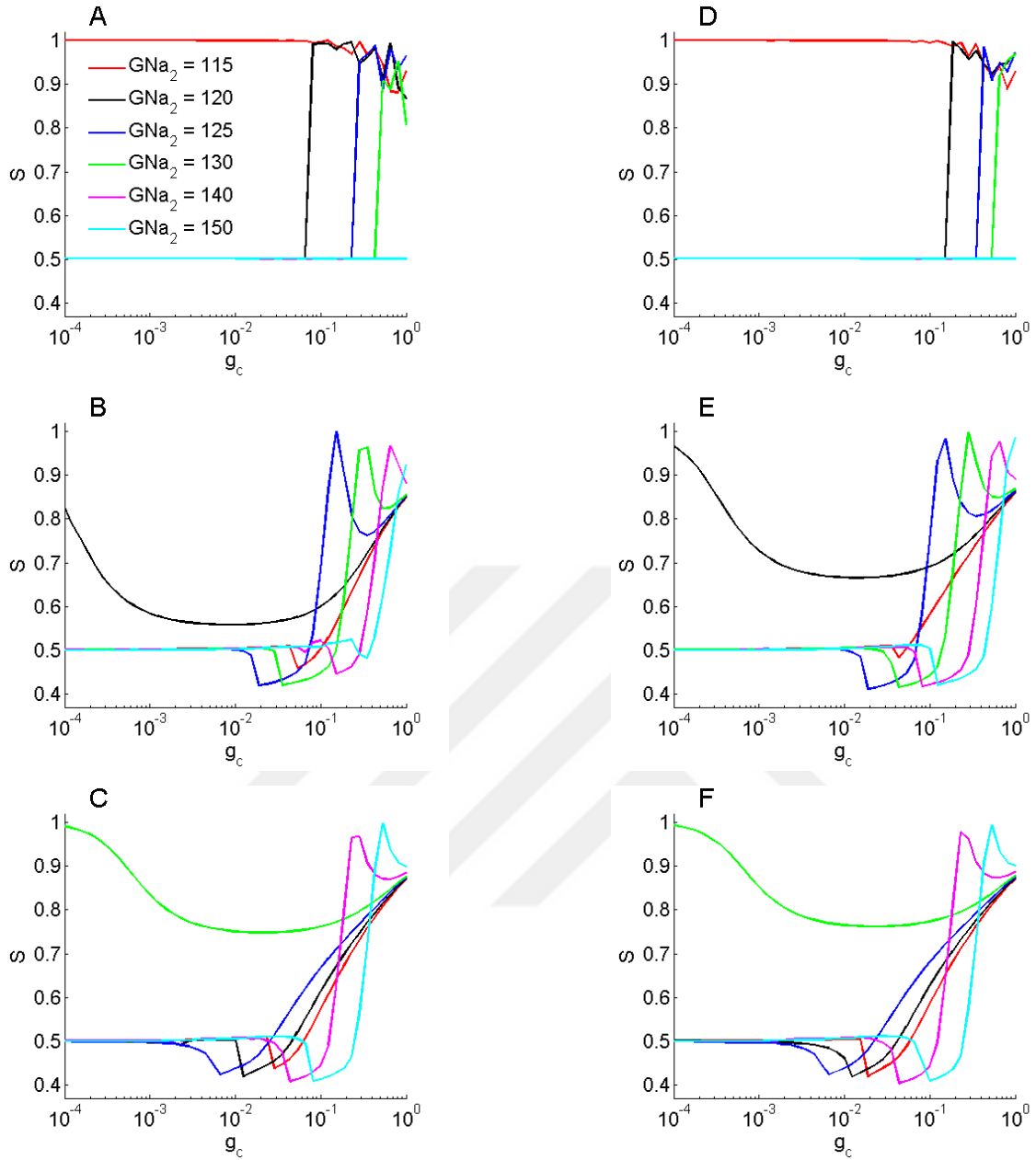


Şekil 5.4 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_{Na} 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği (G_{Na2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.2$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$.

İlk olarak uyarılabilirlik seviyeleri farklı nöron çiftlerinde kanal iletkenliğini değiştirilerek sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak senkronizasyon ölçümü yapılmıştır. Nöronlardan biri (N2) uyarılabilir iken ($I_2 = 6.2$ alındığında), pacemaker olan ($I_1 = 6.8$) N1 nörona ait sodyum kanal iletkenliği düşük değerde ise ($G_{Na1} = 115$) N2 hedef nöron için $G_{Na2} = G_{Na1}$ olduğunda sistemin tam bir senkron davranış sergilediği görülmektedir. Artan G_{Na2} değerlerinde N1-N2 nöron çiftinde senkronizasyonun oluşmasının zor hale geldiği, bunu sağlayabilmek için gerçekten yüksek

kimyasal iletkenlik seviyelerinin gerektiği anlaşılmaktadır. $G_{Na2} > 130$ olduğunda ise sadece asenkron davranış ortaya çıkmaktadır (Şekil 5.4A). Ancak $G_{Na1} = 120$ olarak alındığında, N2 nöronunun iletkenliği düşük G_{Na2} değerlerinden yüksek olanlara gidilirken öncelikle tam senkronizasyonun sağlanamadığı, $G_{Na2} > 120$ için sinaptik iletkenliğe bağlı olarak senkronizasyon derecelerinde hızlı değişimlerin yaşandığı görülmektedir (Şekil 5.4B). Şöyle ki, $G_{Na2} > 120$ ile artan sodyum iletkenliklerinde, sinaptik iletkenliğin belli bir derecesinde nöron davranışları farklılaşmakta ve fazlaca bir artış olmaksızın hemen tam senkronizasyonun olduğu anlaşılmaktadır. Daha sonra artan iletkenlikler nedeniyle oluşan daha büyük genlikli sinaptik akımların neden olduğu uyarıcı yöndeki aktiviteler hedef nörona ulaşarak senkronizasyonu bozma eğilimi göstermektedir. Anlatılan bu durum artan G_{Na2} değerlerinde daha da yüksek sinaptik iletkenliklerde gerçekleşmektedir. Sonraki adımda $G_{Na1} = 130$ alındığında, Şekil 5.4B'deki durumla benzer bir senkronizasyon trendi gerçekleşmiştir. Şekil 5.4C'ye dikkatle bakıldığında $G_{Na2} > 130$ olduğunda tam senkronizasyon durumunun sadece belirli g_c parametre aralığında elde edilebildiği, ancak $G_{Na2} \leq 130$ iken tam senkronizasyonun oluşmadığı gözlenmiştir.

Sonra N1 ve N2 nöronlarının pacemaker olduğu kabul edilip uyarılabilirlik seviyeleri farklı olursa ($I_1 = 6.8, I_2 = 6.3$) nöronunun içsel frekansları birbirinden farklıdır. Bu durumda da sistemin senkronizasyon davranışı ölçüldüğünde tüm kombinasyonlarıyla bir önceki durumla benzer olmuştur (Şekil 5.4D-F). Ancak her iki nöron da sürekli ateşleyen tipte ve farklı içsel frekanslara sahip olduğundan sinaptik iletişim yoluyla senkronizasyonun sağlanmasını kolaylaştıracak G_{Na} etkisi nispeten zayıflamıştır.



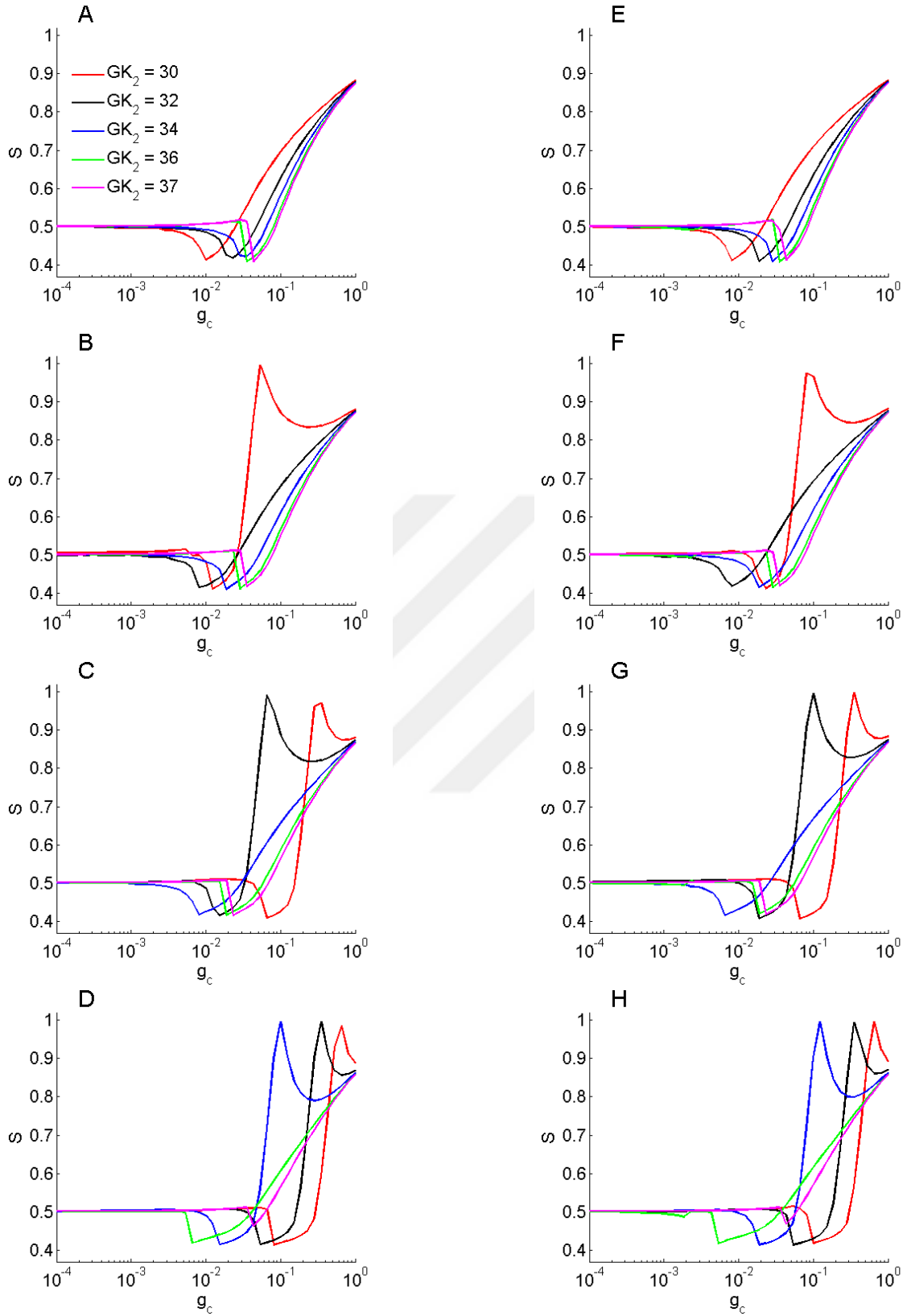
Şekil 5.5 Aynı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak G_{Na} 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait sodyum iletkenliği (G_{Na2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.3$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$ ve (D-F) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.8$, sırasıyla $G_{Na1} = 115, 120, 130$.

Çalışmamızın bu kısmında, aynı uyarılabilirlik durum ve seviyelerine sahip nöronal sistemde sodyum kanal iletkenliğinin farklı değerlerinde, sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak senkronizasyona bakılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.5'te sunulmuştur. N1-N2 nöronlarından her biri sürekli ateşlemeler yaptıkları durumlarda ($I_1 = I_2 = 6.3$ ve $I_1 = I_2 = 6.3$ olduğunda), Şekil 5.4'te verilen heterojen sistemlerde görülen etkiyi görmenin mümkün olduğu, sodyum iletkenliklerindeki değişim ve kimyasal sinaptik iletkenlik ile senkronizasyon

derecesi arasındaki ilişki bakımından bir önceki durumunun aynen tekrar ettiği söylenebilir. Burada yine bir istisna olarak sodyum iletkenliği N1-N2 nöronlarının eşit olduğu durumlarda ($G_{Na1} = G_{Na2} = 120, 130$) nöronal sistemin ilk önce yüksek senkronizasyon sergilediği ve artan iletkenliklerin etkisiyle sistemin senkronizasyonun (tek yönlü iletim sebebiyle) düştüğü gözlemlenmiştir.

5.3.2 K⁺ İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi

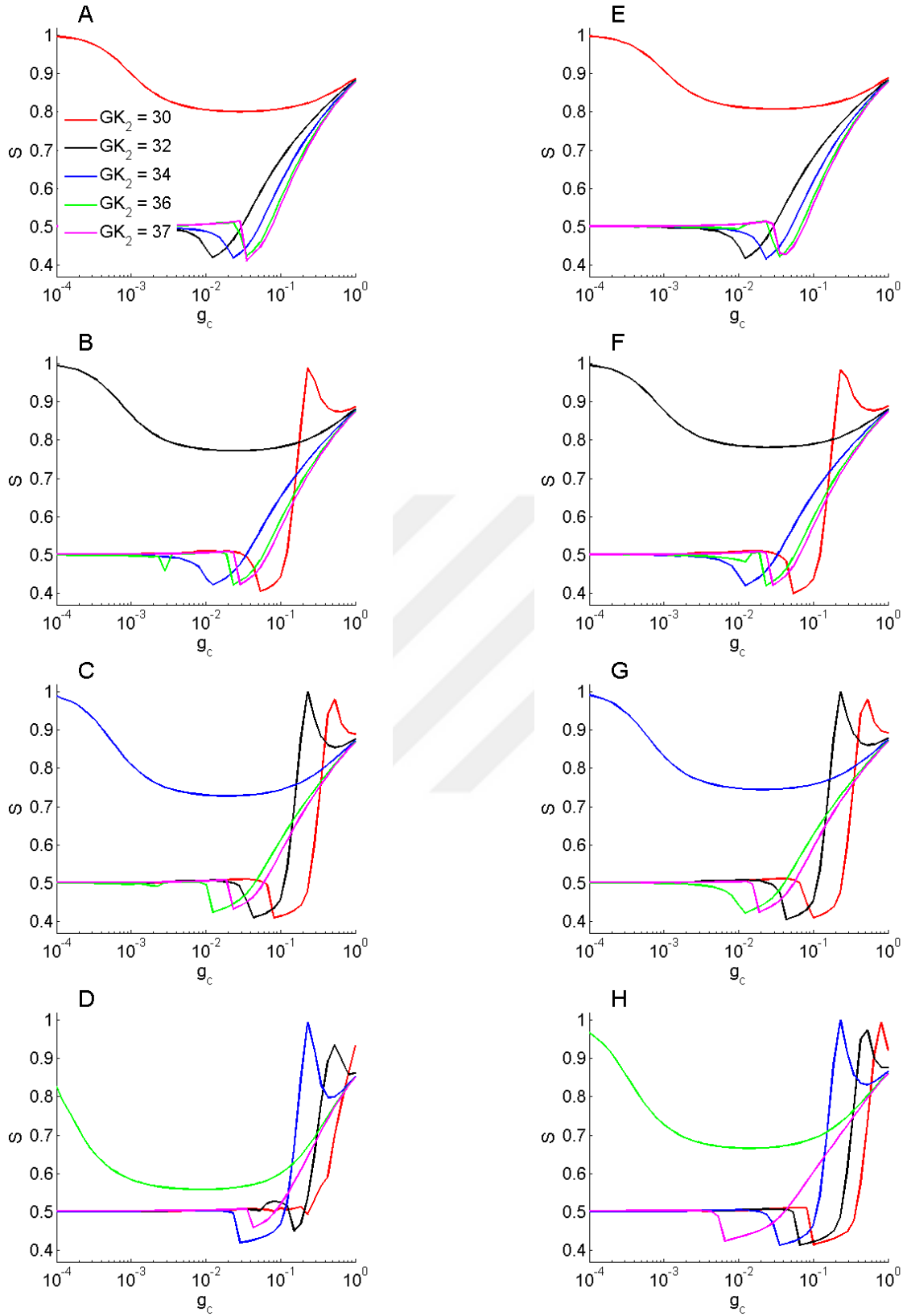
Hodgkin-Huxley modelindeki iyonik akımlardan potasyum iyon akımının oluşmasında iyon kanal iletkenliği ve karakteristik ters potansiyel ile hedef nöron membran potansiyeli arasındaki fark rol oynar. Çalışmamızın bu kısmında kimyasal sinapslarla haberleşen nöronal sistemde potasyum kanal iletkenliklerinin (G_K) senkronizasyona etkileri incelenmiştir. Bunun için aynı başlangıç koşulları ile başlatılan sistemde farklı uyarılabilirlik durumlarında (I), kontrollü olarak değiştirilen potasyum kanal iletkenlikleri (G_K) ele alınarak, kimyasal iletkenlik seviyesinin (g_c) bir fonksiyonu olarak senkronizasyon ölçülmüştür.



Şekil 5.6 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_K 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği (G_{K2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.2$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$.

Önce uyarılabilirlik seviyeleri farklı olan N1-N2 nöronlarında potasyum kanal iletkenliği sistematik bir biçimde değiştirilmiştir ve sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak elde edilen senkronizasyon ölçüm sonuçları Şekil 5.6'da verilmiştir. Nöronlardan biri (N2) uyarılabilir iken ($I_2 = 6.2$) birinci nörona (N1) ait potasyum kanal iletkenliği çok düşük değerlerde olduğunda (Şekil 5.6A) ise N2 ikinci nöron için artan G_{K2} değerleriyle bile tam senkronizasyon oluşamadığı ancak seviyesinin her durumda benzer şekilde değiştiği ve sistemdeki toplam aktivitede değişime yeterli olacak g_c değerlerinin de bu artışa paralel olarak yükseldiği anlaşılmaktadır. Ancak birinci nöron için $G_{K1} = 32$ olduğunda, ikinci nöronun iletkenliği daha düşük G_{K2} değerlerinde olursa tam senkronizasyonun sinaptik iletkenliğe bağlı olarak gerçekleşebildiği gözlenmiştir (Şekil 5.6B). Diğer taraftan nispeten daha yüksek G_{K2} değerlerinde az önce yaptığımız monoton artış tespitinin yine geçerli olduğu gözükmemektedir. Nöron çiftinin bu uyarılabilirlik durumlarında eğer $G_{K1} > 30$ ve $G_{K2} < G_{K1}$ ise tam senkronizasyonun oluşması mümkündür ancak sinaptik iletkenliğe bağlı olarak bu değişim yalnızca küçük g_c parametre aralığında gerçekleşmektedir. Eğer $G_{K2} \geq G_{K1}$ ise tam senkronizasyondan söz etmek mümkün olmamaktadır.

Sonrasında ise N1-N2 nöronlarının her ikisi de farklı hızlarda sürekli ateşleyen pacemaker nöronlar olarak düşünüldüğünde ($I_1 = 6.8$ ve $I_2 = 6.3$), sistemin senkronizasyon davranışı bir önceki durumla benzer olmuştur (Şekil 5.6E-H). Ancak her iki nöronun da farklı frekanslarda sürekli ateşleyen tipte olması tam senkronizasyonun nispeten yüksek sinaptik iletkenliklerde gerçekleşmesini gerektirmiştir.



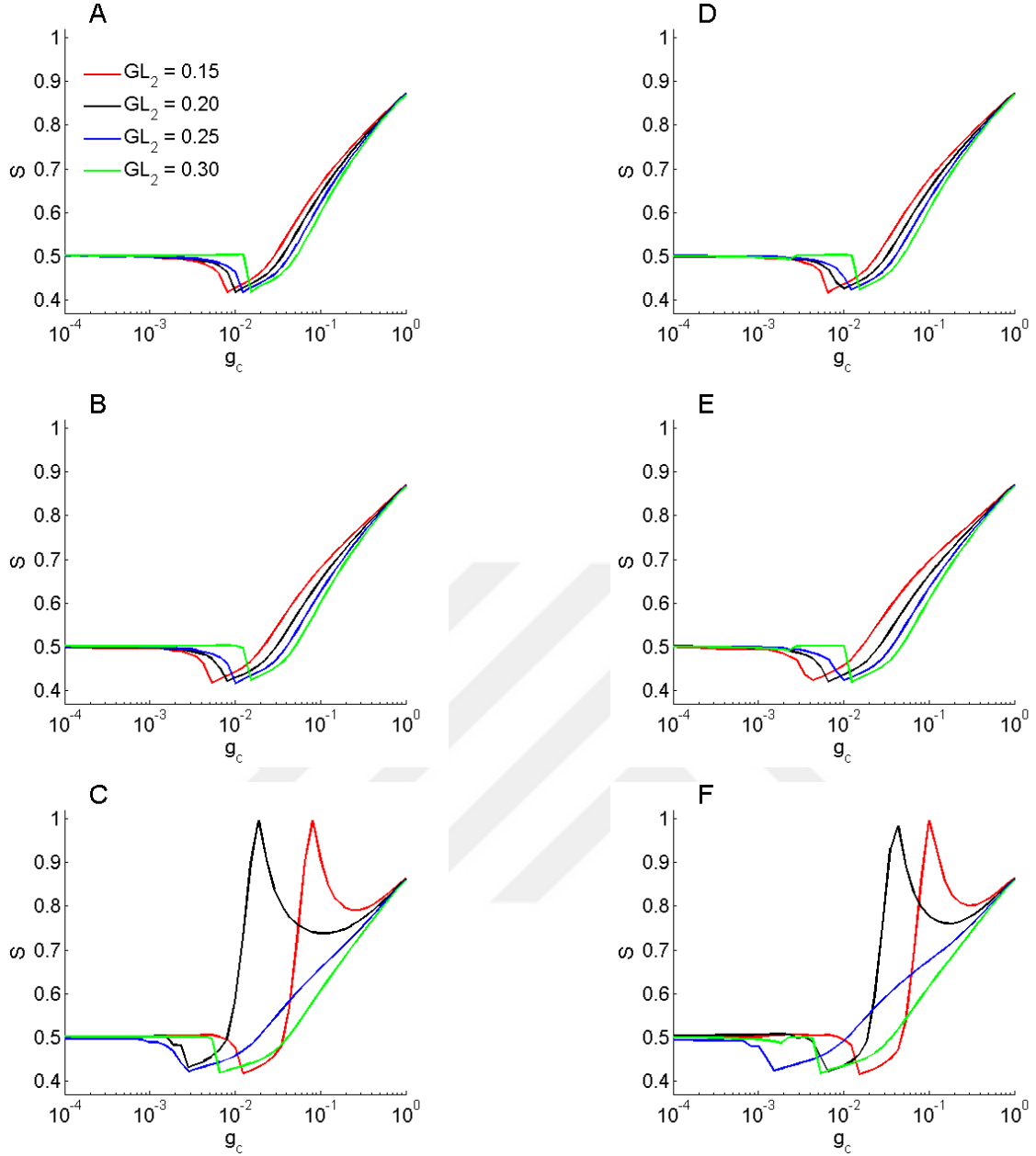
Şekil 5.7 Aynı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_K 'nın senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait potasyum iletkenliği (G_{K2}) tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-D) $I_1 = 6.3$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$ ve (E-H) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.8$, sırasıyla $G_{K1} = 30, 32, 34, 36$.

Çalışmamızın bu adımında, uyarılabilirlik durum ve seviyeleri aynı olan nörodevrelerde potasyum kanal iletkenliğinin N1 ve N2 nöronları için değişen değerlerinde, sinaptik iletkenliğin bir fonksiyonu olarak senkronizasyonları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.7’te verilmiştir. N1-N2 nöronlarının pacemaker yani aynı hızla sürekli ateşlemeler yaptıkları durumlarda ($I_1 = I_2 = 6.8$ ve $I_1 = I_2 = 6.3$ olduğunda), $G_{K1} = G_{K2}$ alınıp tam bir homojen sistem elde edilirse sistemde düşük iletkenlik olduğu durumlarda tam senkronizasyon elde edilmektedir. Bununla birlikte, iletkenlikle artan sinaptik aktivite sebebiyle bu senkronizasyon durumunda bir düşüşe neden olmaktadır, çünkü sinaptik iletim kimyasal sinaps yapısında tek yönlüdür. Ve yine $G_{K2} < G_{K1}$ olduğu durumlarda tam senkronizasyonun sağlanması dar bir g_c parametre aralığında gerçekleşebilmektedir. Ancak $G_{K2} > G_{K1}$ iken yüksek iletkenliklerde bile tam senkron davranış sağlanamamaktadır.

5.3.3 Sızıntı İyon Kanal İletkenliklerinin Etkisi

Bu bölümde sızıntı akımını sağlayan kaçak iyon kanallarına ait kanal iletkenliklerinin N1-N2 nöronal sistemindeki senkronizasyonun oluşumuna çeşitli parametreler aracılığıyla etkisi incelenmiştir.

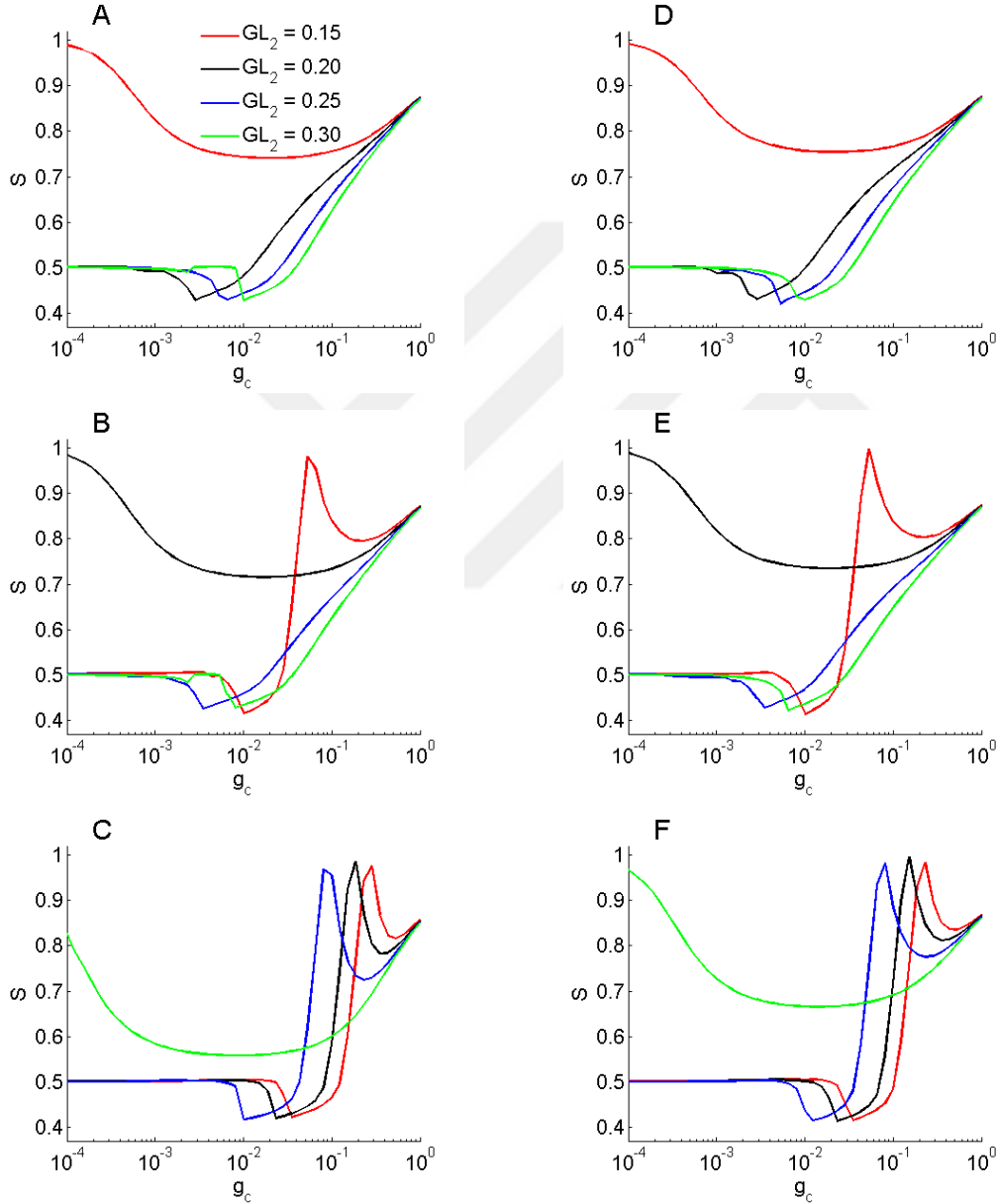
İlk olarak uyarılabilirlik durumları farklı olan nöronlarda, nöronlardan N2 uyarılabilir halde iken ($I_2 = 6.2$ alındığında) N1 nöronuna ait sızıntı kanal iyon iletkenliği düşük değerlerde olduğunda ($G_{L1} < 0.30$) ise hedef nöron olan N2 için kanal iletkenlikleri G_{L2} değerleri ne olursa olsun tam senkronizasyon seviyesinin yakalanamadığı görülmektedir. Her durumda hemen hemen aynı şekilde değişen senkronizasyon durumlarının sinaptik iletkenlik değerlerine bağımlılıkları da yine yakındır. $G_{L1} = 0.30$ olarak seçildiği zaman hedef nöronun sızıntı iyon kanal iletkenlikleri düşük seviyelerde ise, sistem dinamiklerinde tam senkronizasyonun elde edilmesi daha önceki bölümlerdeki sonuçlara benzer şekilde çok dar bir parametre aralığında mümkün olmuştur. Yine tek yönlü sinaptik iletim etkisiyle artan iletkenliklerde tam senkronizasyon durumu bozulmaktadır. Bu durumun N1 ve N2 nöronlarından her ikisinin de farklı uyarılabilirlik seviyesinde ancak her ikisinin de kendiliğinden ateşlemeler yaptığı pacemaker durumunda da ($I_1 = 6.8, I_2 = 6.3$) benzer şekilde gerçekleştiği görülmüştür.



Şekil 5.8 Farklı uyarılabilirliklere sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_L 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait G_{L2} parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.2$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$.

Aynı uyarılabilirlik seviyelerinde sürekli spayk ateşleyen pacemaker nöronlarda sızıntı akımı kanal iletkenliğinin nöronal senkronizasyona etkileri incelenmiştir. Kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak elde edilen senkronizasyon ölçüm sonuçları Şekil 5.9'da sunulmuştur. Bu tabloya göre nöronlar arasında tüm parametrelerde de homojenlikten bahsedilebilirse, yani $G_{L1} = G_{L2}$ durumu söz konusuysa, sistemde tam senkronizasyon durumu

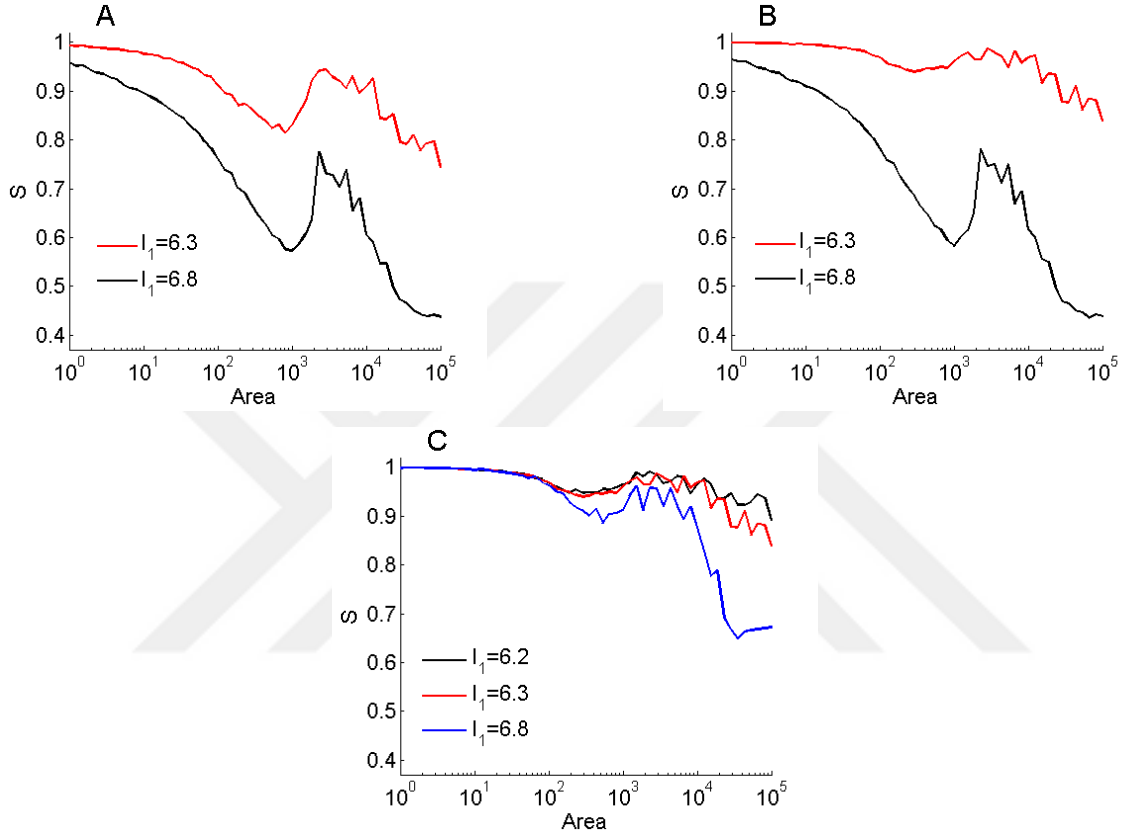
düşük iletkenliklerde vardır ve artan kimyasal akım ile bozulmaya gitmektedir. Uyarılabilirlik seviyeleri aynı fakat sızıntı iyon kanal iletkenlikleri $G_{L2} < G_{L1}$ olacak şekilde farklı olduğunda oldukça sınırlı aralıktaki g_c parametresine bağlı olarak maksimum senkronizasyon durumu oluşabilmekte ve artışıyla asenkron davranış görülebilmektedir. Diğer taraftan sızıntı iyon kanal iletkenlikleri $G_{L2} > G_{L1}$ ifadesine göre farklı olduğunda ise tam senkronizasyon durumunu gözlemlemek mümkün olmamıştır.



Şekil 5.9 Aynı uyarılabilirlik durumuna sahip iki nöron çiftinde kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak G_L 'nin senkronizasyona etkisi. İkinci nörona ait G_{L2} parametre değerleri tüm şekiller için (A) panelindeki gibidir. Diğer sistem parametreleri (A-C) $I_1 = 6.3$, $I_2 = 6.3$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$ ve (D-F) $I_1 = 6.8$, $I_2 = 6.8$, sırasıyla $G_{L1} = 0.15, 0.20, 0.30$.

5.4 İYON KANAL GÜRÜLTÜSÜ ETKİSİ ALTINDA SENKRONİZASYON

Çalışmamızın son kısmında içsel gürültü kaynağı olarak hücre membran alanına göre şiddeti değişen iyon kanal gürültüsünün N1-N2 nöronal sistemindeki senkronizasyon durumlarına etkisi incelenmiştir.



Şekil 5.10 Kimyasal sinapslarla bağlı nöronal sistemde farklı uyarılabilirlik durumlarında iyon kanal gürültüsünün senkronizasyona etkisi. Diğer sistem parametreleri (A) $I_2 = 6.2$, (B) $I_2 = 6.3$, (C) $I_2 = I_1$, ve $g_e = 0.01$.

Bu amaçla, deterministik durumlarda nöron dinamiklerini değiştirebilecek yeterli kimyasal sinaptik haberleşme koşulları altında nöron çiftinde farklı uyarılabilirlik durumlarındaki hücrelerin aktiviteleri değerlendirilerek senkronizasyon değişimleri incelenmiştir. Nöronlar arasındaki kimyasal sinaps iletkenliğinin $g = 0.01$ değerinde olduğu kabul edilmiştir. Kanal gürültüsünü değiştirmek için kullanılan alan büyüklüğünün bir fonksiyonu şeklinde elde edilen senkronizasyon sonuçları Şekil 5.10'da verilmiştir.

Öncelikle sadece N2 nöronunun uyarılabilir olduğu durumda ($I_2 = 6.2$) kanal gürültüsüne bağlı olarak senkronizasyon ölçüldüğünde, nöronal devrenin düşük gürültü seviyelerinde hiçbir şekilde tamamen senkronize olamadığı görülmüştür (Şekil 5.10A). Eğer N1 komşu nöronu $I_1 = 6.3$ değerinde uyarılabilirliğe sahipse, kritik seviyeye de yakın nokta olduğundan, nöronal sistemimizin senkronizasyonunun düşük alan diğer bir deyişle yüksek gürültü değerlerinde oldukça arttığı görülmektedir.

İkinci olarak hedef N2 nöronu için bias akımı (uyarılabilirlik değeri) $I_2 = 6.3$ alınarak pacemaker olduğu düşünülmüştür. Bu durumda da nöronal sistemimizin düşük gürültü seviyelerinde tam senkronize davranış sergileyemediği görülmüştür. Yüksek uyarılabilirliğe sahip N1 gönderici komşu nöron olduğunda ($I_1 = 6.8$) ise çok yüksek gürültü seviyelerinde bile senkronizasyonun oluşması güçtür. Ancak $I_1 = 6.3$ olduğunda nöronlar arasındaki senkronizasyonun orta şiddette gürültü seviyelerinde kolaylıkla sağlanabildiği gösterilmiştir.

Son olarak N1-N2 çiftindeki her iki nöronun uyarılabilirlikleri eşit alındığında, pacemaker oldukları halde $I_1 = I_2$ seviyeleri ne olursa olsun sistemin düşük kanal gürültüsü varlığında tam senkronizasyona ulaşamadığı bulunmuştur. Ancak membran alanları küçüldükçe hızlıca senkronize davranışın ortaya çıkabildiği görülmüştür.

BÖLÜM 6

TARTIŞMA

İnsan vücudundaki bir çok önemli görevi yerine getiren, milyonlarca nöron ve nöronları birbirine bağlayan sinapslardan oluşan sinir sistemi, anatomik ve fizyolojik açıdan kompleks yapıdadır. Sinir sisteminde gerçekleşen hayati olayların gerçekleşmesine neden olan mekanizmalar halen sinir bilimciler tarafından araştırılmaktadır (Ward 2003).

Sinir sisteminde büyük öneme sahip olan ritmik dalgaların ortaya çıkmasının altında nöronal aktivitede meydana gelen senkronizasyon yatmaktadır. Senkronizasyon olayı için sinirbilim çalışmaları devam etmekte olup nedenleri tam olarak çözülmemiş ancak birtakım hipotezler öne sürülmüştür (Maris 2013).

Sinirbilimcilere göre senkronizasyon bilginin kodlanması açısından stratejik öneme sahiptir. Sinir bilimi ile ilgili olarak yapılan teorik çalışmalarda değişik ağ modelleri ile senkronizasyon konusu ele alınmaya çalışılmıştır. Nöron ağını oluşturan dinamiklerin senkronizasyon için çok önemli olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Senkronizasyonu etkileyen en önemli etmenler, nöronların membran karakteristiği, sinaptik mimari ve bağlantı özellikleri şeklinde sıralanabilir. Örneğin ağda meydana gelen gürültü seviyesi düşük ve sinaptik bağlantı kuvvetinin büyük olduğu ağlarda senkronizasyonun büyük ölçüde iyileştiği gözlemlenmiştir (Yong 2008).

Yapılan bu çalışmada ise nöronlarının senkronizasyonunu etkileyen diğer faktörler araştırılmıştır. Simülasyonlarda deterministik ve stokastik Hodgkin-Huxley (H-H) denklemleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, nöronların senkronize olabilmeleri için uyarılabilirlik durumlarının, sinaptik iletkenlik ve iyonik iletkenlik seviyesinin hayati öneme sahip olduğunu göstermiştir. Kanal gürültüsünün senkronizasyonun sağlanması yönünde olumlu bir katkı sağladığı görülmüştür.

Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından biri ise elektriksel sinapslarla bağlı nöronlarda uyarılabilirliğin açık etkisinin yanında, tam homojen sistem koşulları sağlandığında sistem senkronizasyonunun mükemmel derecede elde edilmesi olmuştur. Bu duruma hem çift yönlü sinaptik iletişimin, hem de başlangıç koşulları ve deterministik sistem kurulumunun katkı sağladığı söylenebilir. Diğer bir önemli bir bulgu da, nöron çiftinden birinin uyarılabilir olduğu durumlarda beklenenin aksine pacemaker nöronlardan oluşan nöronal sistemlerden daha kolay, başka bir deyişle daha az sinaptik iletkenliğe ihtiyaç duyarak senkronize davranış sergileyebilmesidir.

Nöron çiftinden oluşan nörodevremiz stokastik bir sistem olarak ele alındığında, kanal gürültüsü yardımıyla senkronizasyon durumunu da inceledik. Heterojen bir durum söz konusuysa, yani uyarılabilirlik durum ve seviyeleri farklı nöron çiftinde iyon kanal gürültüsü senkronizasyonun sağlanması açısından yeterince yapıcı bir rol üstlenmekten uzak kalmıştır. Ancak homojen bir sistem olarak her iki uyarılabilirlik seviyesi eşit alınan nöronlarda senkronizasyon geniş bir kanal gürültüsü parametre aralığında sağlanabilmektedir.

Kimyasal sinapslarla bağlı nöronal sistemler incelendiğinde, tek yönlü iletimin olduğu bu yapılarda senkronizasyonun oluşması elektriksel sinapslara göre daha karmaşık ve daha yavaştır. Hatta sinaptik iletim mekanizmalarının gecikmeli davranışından dolayı senkronize davranış daha zordur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, en iyi senkronizasyon durumunu yüksek uyarılabilirlik seviyesine sahip homojen nöronlardan oluşan sistemde görmek mümkündür. Diğer parametre değişimlerinde yine homojen koşullar altında senkronizasyonun hep yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca sodyum kanal iletkenliği kimyasal iletimin alıcısı konumundaki hedef nöronda presinaptik nörona kıyasla daha yüksek olursa, potasyum ve sızıntı iyon kanal iletkenlikleri ise daha düşük olurlarsa sistemde yine tam senkronizasyon durumları elde edilebilir.

KAYNAKLAR

- Angioletti L, Vanutelli M E, Fronda G and Balconi M** (2019) Exploring the Connected Brain by fNIRS: Human-to-Human Interactions Engineering. *Applied Mechanics and Materials*, 893: 13-19.
- Bennett M V L** (1997) Gap junctions as Electrical Synapses. *Journal of Neurocytology*, 26: 349-366.
- Baptista M S and Kurths J** (2005) Chaotic Channel. *Physical Review E*, 72(4): 045202.
- Benuskova L, Jain V, Wysoski S G and Kasabov N K** (2006) Computational Neurogenetic Modelling: A Pathway to New Discoveries In Genetic Neuroscience. *International Journal of Neural Systems*, 16(03): 215-226.
- Berridge K C** (2004) Motivation Concepts in Behavioral Neuroscience. *Physiology and Behavior*, 81(2): 179-209.
- Byrne J H, Heidelberger R and Waxham M N (Eds.)** (2014) *From Molecules to Networks: An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*. Academic Press.
- Cajal S R** (1995) *Histology of the Nervous System of Man and the Vertebrates*. Oxford University Press, New York.
- Cameron O G** (2001) *Visceral Sensory Neuroscience: Interoception*. Oxford University Press.
- Chow C C and White J A** (1996) Spontaneous Action Potentials Due to Channel Fluctuations. *Biophysical Journal*, 71(6): 3013-3021.
- Deerasooriya Y, Berecki G, Kaplan D, Forster I C, Halgamuge S and Petrou S** (2019) Estimating Neuronal Conductance Model Parameters Using Dynamic Action Potential Clamp. *Journal of Neuroscience Methods*, 108326.
- DeFelice L J and Isaac A** (1993) Chaotic States In a Random World: Relationship Between the Nonlinear Differential Equations of Excitability and the Stochastic Properties of Ion Channels. *Journal of Statistical Physics*, 70: 339-354.
- Dekker J J** (1977) *Identification Of Axon Terminals And Synapses Of Different Fiber Systems In The Brain: EM Autoradiography and EM Degeneration Techniques Compared*. Bronder-Offset, Rotterdam.
- Faisal A A, Selen L P J and Wolpert D M** (2008) Noise in the Nervous System. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4): 292-303.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Faisal A A, Selen L P and Wolpert D M** (2008) Noise in the Nervous System. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4): 292.
- Formento E, Minassian K, Wagner F, Mignardot J B, Le Goff-Mignardot C G and Rowald A et al.** (2018) Electrical Spinal Cord Stimulation Must Preserve Proprioception to Enable Locomotion in Humans with Spinal Cord Injury. *Nature Neuroscience*, 21(12): 1728.
- Fox R F and Lu Y** (1994) Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels. *Physical Review E*, 49(4): 3421-3431.
- Fox R F** (1997) Stochastic Versions of the Hodgkin-Huxley Equations. *Biophysical Journal*, 72(5): 2068-2074.
- Hammond C, Bergman H and Brown P** (2007) Pathological Synchronization In Parkinson's Disease: Networks, Models and Treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7): 357-364.
- Hille B** (1992) *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Sunderland, MA.
- Hodgkin A L and Huxley A F** (1952) A Quantitative Description of Ion Currents and Its Applications to Conduction and Excitation In Nerve Membranes. *The Journal of Physiology*, 117: 500-544.
- Gazzaniga M and Ivry R B** (2013) *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. Fourth International Student Edition, W W Norton.
- Gerstner W and Van Hemmen J L** (1993) Coherence and Incoherence in a Globally Coupled Ensemble of Pulse-Emitting Units. *Physical Review Letters*, 71(3): 312.
- Guyton A C** (1986) *Textbook of Medical Physiology*. Seventh Edition, Dreibelbis D, W B Saunders Company, Philedelphia.
- Jensen O, Kaiser J and Lachaux J P** (2007) Human Gamma-Frequency Oscillations Associated with Attention and Memory. *Trends in Neurosciences*, 30(7): 317-324.
- Johnston D and Wu S M** (1995) *Foundations of Cellular Neurophysiology*. MIT Press, Cambridge, Massachuseets.
- Jung P, Shuai J W** (2001) Optimal sizes of ion channel clusters. *Europhys Lett*, 56(1): 29-35.
- Koch C** (1998) *Biophysics of Computation: Information Processing In Single Neurons*. Oxford University Press.
- Litvak V, Sompolinsky H, Segev I and Abeles M** (2003) On the Transmission of Rate Code in Long Feedforward Networks with Excitatory-Inhibitory Balance. *Journal of Neuroscience*, 23(7): 3006-3015.
- Mackay W A** (1997) Synchronized Neuronal Oscillations and Their Role in Motor Processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 1(5): 176-183.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Maris E, Womelsdorf T, Desimone R, Fries F** (2013) Rhythmic Neuronal Synchronization in Visual Cortex Entails Spatial Phase Relation Diversity That is Modulated by Stimulation and Attention. *Neuroimage*, 74(1): 99-116.
- Mäki-Marttunen T, Kaufmann T, Elvsåshagen T, Devor A, Djurovic S and Westlye L T** (2019) Biophysical Psychiatry - How Computational Neuroscience Can Help to Understand the Complex Mechanisms of Mental Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10: 534.
- Müller E J and Robinson P A** (2018) Suppression of Parkinsonian Beta Oscillations by Deep Brain Stimulation: Determination of Effective Protocols. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 12: 98.
- Neher E, Sakmann B** (1976) Single-Channel Currents Recorded from Membrane of Denervated Frog Muscle Fibers. *Journal of Statistical Physics*, 260: 799-802.
- Nunez P L** (1981) *Electric Fields of the Brain*. Oxford University Press, New York.
- Ozer M, Uzuntarla M and Agaoglu S N** (2006) Effect of the Subthreshold Periodic Current Forcing on the Regularity and the Synchronization of Neuronal Spiking Activity. *Physics Letters A.*, 360(1): 135-140.
- URL-1** <<https://medicalxpress.com/news/2018-07-neuron-axons-spindly-theyre-optimizing.html>>, Ziyaret tarihi: 02.07.2019.
- URL-2** <<http://www.biyodoc.com/Sinir-sistemi-sinir-hucrelerinin-yapisi-ve-noron-cesitleri.html>>, Ziyaret tarihi: 02.07.2019.
- URL-3** <<http://www.dusunenmakine.com/dinlenim-ve-aksiyon-potansiyelleri/>>, Ziyaret tarihi: 02.07.2019.
- URL-4** <<https://torchwell.wordpress.com/2017/04/25/insan-sinir-sistemi-3/>>, Ziyaret tarihi: 03.07.2019.
- URL-5** <<https://vdocuments.site/013-sinaptik-ileti-biyofizigi-doc-dr-dervispdf.html>>, Ziyaret tarihi: 03.07.2019.
- URL-6** <<http://www.dusunenmakine.com/sinaptik-iletim-norotransmitter>>, Ziyaret tarihi: 05.07.2019.
- URL-7** <<http://www.biyolojiportali.com/konu-anlatimi/9/14/Sinir-Sisteminin-Yapi-Gorev-ve-Isleyisi-Sinir-Sistemi-I>>, Ziyaret tarihi: 06.07.2019.
- Uhlhaas P J and Singer W** (2006) Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, 52(1): 155-168.
- Uzuntarla M, Cressman J R, Ozer M, and Barreto E** (2013) Dynamical Structure Underlying Inverse Stochastic Resonance And Its Implications. *Physical Review E*, 88(4): 042712.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Paninski L and Cunningham J P** (2018) Neural Data Science: Accelerating the Experiment-Analysis-Theory Cycle in Large-Scale Neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 50: 232-241.
- Perkel D H and Bullock T H** (1968) Neural Coding. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 6: 221-348.
- Rao M S and Jacobson M (Eds.)** (2006) *Developmental Neurobiology*. Springer Science and Business Media.
- Rosenzweig M R, Breedlove S M and Leiman A L** (2002) *Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, Cognitive, and Clinical Neuroscience*. Sinauer Associates, Sunderland, MA.
- Rowat P F, Elson R C** (2004) State-Dependent Effects of Na Channel Noise on Neuronal Burst Generation. *Journal of Computational Neuroscience*, 16(2): 87-112.
- Sands T T, Miceli F, Lesca G, Beck A E, Sadleir L G and Arrington D K et al.** (2019) Autism and Developmental Disability Caused by KCNQ3 Gain-Of-Function Variants. *Annals of Neurology*, 86(2): 181-192.
- Schaller B and Rüegg S J** (2003) Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology and Its Implications for Treatment Revisited. *Epilepsia*, 44(9): 1223-1232.
- Schwartz E L** (1990) *Computational Neuroscience*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Spruston N and Johnston D** (1992) Perforated Patch-Clamp Analysis of the Passive Membrane Properties of Three Classes of Hippocampal Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 67(3): 508-529.
- Strasberg A, De Felice L J** (1993) Limitations of Hodgkin-Huxley formalism: effect of single channel kinetics on transmembrane voltage Dynamics. *Neural Comput*, 5(6): 843-855.
- Stuart G, Schiller J and Sakmann B** (1997) Action Potential Initiation and Propagation in Rat Neocortical Pyramidal Neurons. *The Journal of Physiology*, 505(3): 617-632.
- Ward L M** (2003) Synchronous Neural Oscillations and Cognitive Processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12: 553-559.
- Yeung A W, Goto T K, and Leung W K** (2017) At the Leading Front of Neuroscience: A Bibliometric Study of the 100 Most-Cited Articles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11: 363.
- Yong Z, Su-Hua Z, Tong-Jun Z, Hai-Long A, Zhen-Dong Z, Ying-Rong H, and Yu-Hong Z** (2008) The Synchronization of Fitzhugh-Nagumo Neuron Network Coupled by Gap Junction. *Chinese Physics B*, 17(6): 2297.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

Zheng T, Feng Z, Wang X, Jiang T, Jin R and Zhao P et al. (2019) Review of Micro-Optical Sectioning Tomography (MOST): Technology and Applications for Whole-Brain Optical Imaging. *Biomedical Optics Express*, 10(8): 4075-4096.

Zhu Y and Zhu X (2019) MRI-driven PET Image Optimization for Neurological Applications. *Frontiers in Neuroscience*, 13: 782.





ÖZGEÇMİŞ

Salih ÇİLLİ 07.07.1984 yılında Zonguldak'ta doğdu; ilk, orta, lise öğrenimini Zonguldak'ta tamamladı. 2002 yılında girdiği Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünden 2006 yılında mezun oldu. 2007 yılında askerlik hizmetini tamamladı. 2008-2013 yılları arasında Türktelekom'da çalıştı. 2013 yılından itibaren başladığı Çevre ve Şehircilik Bakanlığında halen çalışmaya devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ:

Adres: Durali Alıç Mahallesi, 938. Cadde, No:83/32 Mamak/ANKARA

Tel: (+90) 312 410 20 20

E-posta: salihcilli@gmail.com